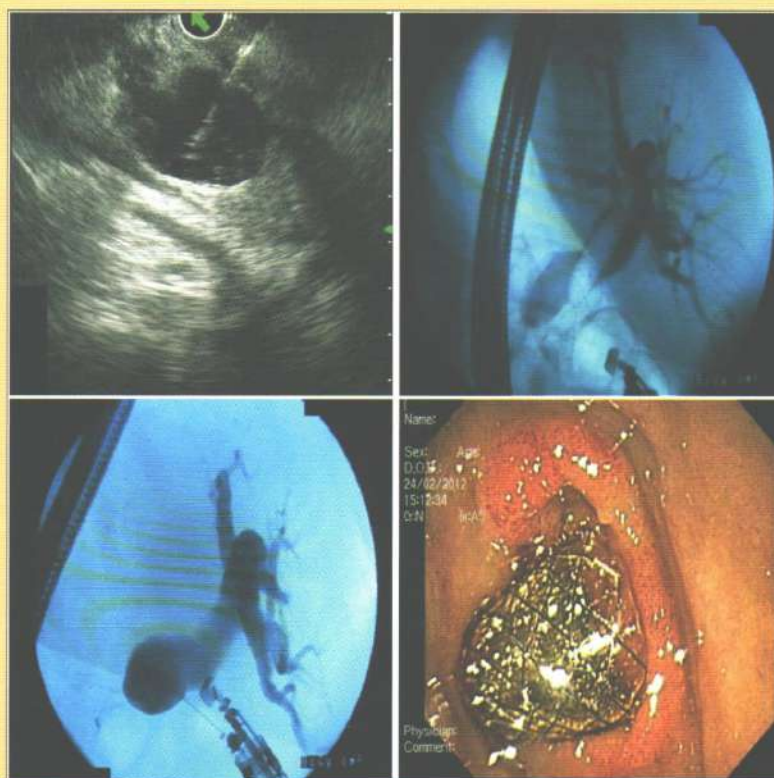


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Эндоскопическая холедоходуоденостомия под контролем
эндоскопической ультрасонографии. Пояснения на С. 11–21

Лекции и обзоры

Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов

- Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы 4

Оригинальные исследования

*С.А. Будзинский, С.Г. Шаповальянц, Е.Д. Федоров,**А.Г. Мыльников, Д.В. Бахтиозина*

- Современные возможности эндоскопического ретроградного протезирования желчных протоков в разрешении механической желтухи при злокачественных опухолях органов панкреатобилиарной зоны 11

Гепатология

П.В. Корой, А.В. Ягода, Г.И. Гилязова, И.С. Мухорамова

- Медиаторы межклеточных взаимодействий и гистологические проявления хронической вирусной патологии печени..... 22

М.В. Маевская, М.А. Морозова, Ш.А. Ондос, В.Т. Ивашкин

- Применение современных схем лечения больных хроническим гепатитом В в повседневной клинической практике 29

А.Г. Комова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

- Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе 36

Новости колопроктологии

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

- Механизмы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток с организмом хозяина, и их нарушение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника..... 42

Д.В. Пилюев, С.И. Ачкасов, Т.К. Корнева, О.И. Сушков

- Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы 54

Е.В. Шрайнер, С.А. Курилович, М.Ф. Осипенко, В.В. Власов

- Трансплантация кишечной микробиоты: терапевтический потенциал при болезнях органов пищеварения..... 63

Клинические рекомендации

*В.Т. Ивашкин, С.Р. Абдулхаков, Е.К. Баранская, Т.Л. Лапина,**И.В. Маев, М.Ф. Осипенко, Е.А. Полуэктова, В.И. Симаненков,**А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, О.С. Шифрин, И.Б. Хлынов*

- Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором..... 69

Обмен опытом

Д.И. Трухан

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности 77

*С.О. Степанов, Н.А. Рубцова, Д.В. Сидоров, Л.О. Петров,**Л.А. Митина, В.И. Казакевич, Е.Н. Славнова, Э.В. Прозорова*

- Ультразвуковое исследование в оценке сосудистой инвазии и морфологической верификации опухолей поджелудочной железы (Клинический случай) 86

Информация

- Резюме диссертаций: информация из ВАК России 92

От редакции

- Памяти профессора С.А. Чернякевич 100

Лекции и обзоры

Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов

Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы	4
--	---

Оригинальные исследования

С.А. Будзинский, С.Г. Шаповальянц, Е.Д. Федоров,

А.Г. Мыльников, Д.В. Бахтиозина

Современные возможности эндоскопического ретроградного протезирования желчных протоков в разрешении механической желтухи при злокачественных опухолях органов панкреатобилиарной зоны	11
---	----

Гепатология

П.В. Корой, А.В. Ягода, Г.И. Гилязова, И.С. Мухорамова

Медиаторы межклеточных взаимодействий и гистологические проявления хронической вирусной патологии печени.....	22
---	----

М.В. Маевская, М.А. Морозова, Ш.А. Ондос, В.Т. Ивашкин

Применение современных схем лечения больных хроническим гепатитом В в повседневной клинической практике.....	29
--	----

А.Г. Комова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе	36
---	----

Новости колопроктологии

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

Механизмы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток с организмом хозяина, и их нарушение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.....	42
---	----

Д.В. Пилюев, С.И. Ачкасов, Т.К. Корнева, О.И. Сушков

Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы.....	54
--	----

Е.В. Шрайнер, С.А. Курилович, М.Ф. Осипенко, В.В. Власов

Трансплантация кишечной микробиоты: терапевтический потенциал при болезнях органов пищеварения.....	63
---	----

Клинические рекомендации

В.Т. Ивашкин, С.Р. Абдулхаков, Е.К. Баранская, Т.Л. Лапина,

И.В. Маев, М.Ф. Осипенко, Е.А. Полуэктова, В.И. Симаненков,

А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, О.С. Шифрин, И.Б. Хлынов

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором.....	69
--	----

Обмен опытом

Д.И. Трухан

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности	77
---	----

С.О. Степанов, Н.А. Рубцова, Д.В. Сидоров, Л.О. Петров,

Л.А. Митина, В.И. Казакевич, Е.Н. Славнова, Э.В. Прозорова

Ультразвуковое исследование в оценке сосудистой инвазии и морфологической верификации опухолей поджелудочной железы (Клинический случай).....	86
---	----

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России.....	92
---	----

От редакции

Памяти профессора С.А. Чернякевич	100
---	-----

The lectures and reviews

Yu. V. Yevsyutina, A. S. Trukhmanov

- New opinion on the issue of proton pump inhibitor-refractory
gastroesophageal reflux disease 4

Original investigation

S. A. Budzinsky, S. G. Shapovalyants, Ye. D. Fedorov,

A. G. Mylnikov, D. V. Bakhtiozina

- Modern options of endoscopic retrograde stenting of bile ducts in treatment
of obstructive jaundice at malignant pancreatobiliary tumors 11

Hepatology

P. V. Koroy, A. V. Yagoda, G. I. Gilyazova, I. S. Mukhoramova

- Mediators of intercellular interactions and histological
signs of chronic viral liver disease 22

M. V. Mayevskaya, M. A. Morozova, S. A. Ondos, V. T. Ivashkin

- Modern modes of chronic hepatitis B treatment in daily
clinical practice 29

A. G. Komova, M. V. Mayevskaya, V. T. Ivashkin

- Principles of effective out-patient diagnostics of diffuse liver diseases 36

News of coloproctology

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

- Mechanisms of bacterial-to-host interaction and their disorders
at inflammatory bowel diseases 42

D. V. Piliyev, S. I. Achkasov, T. K. Korneva, O. I. Sushkov

- Antibiotic-associated diarrhea: state-of-the-art 54

Ye. V. Shrayner, S. A. Kurilovich, M. F. Osipenko, V. V. Vlasov

- Transplantation of intestinal microbiota: therapeutic potential
at diseases of digestive organs 63

Guidelines

V. T. Ivashkin, S. R. Abdulkhakov, Ye. K. Baranskaya, T. L. Lapina,

I. V. Mayev, M. F. Osipenko, Ye. A. Poluektova, V. I. Simanenko,

A. S. Trukhmanov, A. A. Sheptulin, O. S. Shifrin, I. B. Khlynov

- Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association
on diagnostics and treatment of chronic constipation in adults 69

Exchang of experience

D. I. Trukhan

- Gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia:
clinical efficacy and safety of prokinetic choice 77

S. O. Stepanov, N. A. Rubtsova, D. V. Sidorov, L. O. Petrov,

L. A. Mitina, V. I. Kazakevich, Ye. N. Slavnova, E. V. Prozorova

- Ultrasound investigation in estimation of vascular invasion and morphological
verification of pancreatic tumors (Clinical case presentation) 86

Information

- Thesis abstracts: information from the Higher attestation comission 92

Editorial

- In the memory of prof. S. A. Chernyakevich 100

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 рекламной информации
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии и редакционного совета журнала

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

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

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

Редакционный совет

С.А. Алексеенко
О.Я. Бабак
Э.И. Белобородова
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
Санкт-Петербург
Ростов-на-Дону
Москва
Москва
Москва
Москва
Ростов-на-Дону

Editor-in-chief
V.T. Ivashkin

Production Manager
G.G. Piskunov

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

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

Editorial council

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

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

Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы

Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов

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

New opinion on the issue of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease

Yu. V. Yevsyutina, A. S. Trukhmanov

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

Цель обзора. Представить современные данные о причинах развития *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Основные положения. Распространенность ГЭРБ достигает 20–30% в популяции, при этом примерно 40–50% пациентов не отвечают на стандартную терапию ИПП. При ГЭРБ происходит нарушение иммунного ответа в виде дисбаланса между клеточным и гуморальным звеньями иммунитета, что может быть детерминировано как фенотипом макрофагов (M1 или M2), так и другими иммунными и неиммунными клетками.

Заключение. На настоящий момент становится ясно, что только низкой приверженностью пациентов к лечению ИПП, наличием полиморфизма

The aim of review. To present up-to-date data on the causes of proton pump inhibitor-refractory *gastroesophageal reflux disease* (GERD) development.

Summary. The prevalence of GERD reaches 20–30% of population, and approximately 40–50% of patients do not respond to standard treatment by *proton pump inhibitors* (PPI). There is a disorder of the immune response as a disbalance between cellular and humoral components of immunity at GERD, that can be determined as phenotype of macrophages (M1 or M2), and other immune and non-immune cells.

Conclusion. For the present moment it becomes clear, that low compliance of patients to PPI treatment, cytochrome P450 isoenzyme CYP2C19 polymorphism and other known reasons are unable to explain growing number of refractory GERD cases. Therefore, studying

Евсютина Юлия Викторовна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: uselina@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

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

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Trukhmanov Aleksander S — 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: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

изофермента CYP2C19 цитохрома P450 и другими известными причинами нельзя объяснить растущее число больных с рефрактерной ГЭРБ. Поэтому изучение заболевания на клеточном и тканевом уровнях в зависимости от типа повреждающего рефлюктата может помочь открыть новые механизмы формирования рефрактерной ГЭРБ и повысить в дальнейшем эффективность ее лечения.

Ключевые слова: рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, цитокины, иммунный ответ.

of disease at cellular and tissue levels in relation to type of refluxate can disclose new mechanisms of refractory GERD and to increase treatment efficacy.

Key words: refractory gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, cytokines, immune response.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), согласно Монреальскому определению, представляет собой состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает тревожащие симптомы и/или осложнения [38]. На настоящий момент выделяют две основные формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: неэрозивная рефлюксная болезнь и эрозивный эзофагит [29].

ГЭРБ является одной из самых распространенных патологий и по данным последних эпидемиологических исследований ее клинические и эндоскопические признаки можно выявить у 18,1–27,8% жителей Северной Америки, 8,8–25,95% — Европы, 2,5–7,8% — Восточной Азии, 8,7–33,1% — Средней Азии, 11,6% — Австралии и 23,0% — Южной Америки [11]. В Российской Федерации эти показатели достигают 11–15% [1]. Заболеваемость за последние 15 лет значительно возросла и составляет сегодня 5 на 1000 населения в год, что позволяет назвать ГЭРБ «болезнью XXI века» [11].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, в данной проблеме остается очень много нерешенных вопросов, главными из которых являются выявление пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, встречающейся в 50–60% случаев у больных, которых периодически или постоянно беспокоит изжога, но отсутствуют эндоскопические признаки эзофагита, и пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ, у которых проводимая терапия не только не приводит к улучшению клинической и эндоскопической картины, а наоборот, характеризуется прогрессированием болезни и ведет к появлению эрозий, язв пищевода и таких осложнений, как пептическая стриктура пищевода, кровотечения и пищевод Баррета, который относится к предраковым заболеваниям [2].

После установления зависимости заживления эрозивных поражений слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ от продолжительности повышения внутрипищеводного pH в течение суток (правило Белла) и обнаружения способности ингибиторов протонной помпы (ИПП) под-

держивать необходимую длительность повышения pH в пищеводе (>4) [5] создалось впечатление, что все проблемы, связанные с лечением рассматриваемого заболевания, успешно устранены. Были определены требуемая продолжительность лечения и дозы ИПП, обеспечивающие достижение клинического и эндоскопического эффектов при лечении ГЭРБ [4].

Однако делать такие оптимистичные выводы оказалось преждевременным, ведь по данным последних публикаций число больных, не ответивших на стандартную дозу ИПП (1 раз в день в течение 8 нед) частично или полностью (рефрактерные пациенты), составляет 40–50% [10].

Долгое время основными механизмами, которые рассматривались в качестве причин рефрактерного течения ГЭРБ, являлись: недостаточная приверженность больных к лечению (включая высокую стоимость терапии), появление «ночных кислотных прорывов» (снижение pH в пищеводе <4 в ночные часы на период более 1 ч), наличие генетически детерминированного полиморфизма изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450, что определяет способность метаболизировать ИПП быстро или медленно (выраженность эффекта от приема антисекреторных препаратов у «быстрых метаболизаторов» оказывается в среднем в 5 раз ниже, чем у «медленных»).

Вместе с тем стоит принять во внимание, что фармакокинетические свойства различных ИПП (AUC, C_{max} , период полувыведения) не одинаковы у медленных и быстрых метаболизаторов. В частности, биодоступность (которую отражает AUC) заметно изменяется у лиц, которые являются гомозиготными носителями мутантного гена CYP2C19 (медленные метаболизаторы), по сравнению с теми, кто представляет собой гетерозиготных носителей мутантного гена и гомозиготных носителей дикого гена CYP2C19 с высокой активностью (быстрые метаболизаторы) [34]. Соотношение AUC для быстрых и медленных метаболизаторов составляет 1,0–6,3 для омепразола, 1,0–4,7 для лансопризола, 1,0–6,0 для пантопризола, 1,0–1,8 для Париета (оригинального рабепразола) [26].

Представленные данные свидетельствуют о наименьшем влиянии полиморфизма CYP2C19 на метаболизм Париета, что важно при невозможности рутинного генетического тестирования всех пациентов перед началом терапии ИПП, особенно учитывая, что в европейской популяции более 50% населения — быстрые метаболизаторы [18]. Такое свойство Париета обеспечивает ему и лучшую клиническую эффективность у быстрых метаболизаторов, что было показано в нескольких исследованиях. Так, в полугодовом исследовании по поддержанию ремиссии ГЭРБ Париет 10 мг был в 5 раз эффективнее омепразола 20 мг и в 6 раз лансопризола 15 мг в предотвращении рецидива [33]. В 8-недельном исследовании по купированию эрозивного эзофагита с применением Париета (20 мг) продемонстрировано отсутствие различий в заживлении эрозий у быстрых и медленных метаболизаторов, тогда как с помощью лансопризола устранение эрозивного дефекта наблюдалось почти в 2 раза чаще у медленных метаболизаторов, чем у быстрых [16, 22]. В исследовании по эрадикации *Helicobacter pylori*, учитывавшем тип метаболизма, схема с Париетом оказалась эффективнее схемы с эзомепразолом, а быстрый тип метаболизма и применение комбинации с эзомепразолом были названы предикторами неудачной эрадикации [24].

С внедрением в клиническую практику 24-часовой рН-импедансометрии стало ясно, что характер патологического рефлюктата у пациентов с симптомами ГЭРБ может быть не только кислым, но и желчным и смешанным, что может объяснить неэффективность лечения с использованием только ИПП, которые, согласно клиническим рекомендациям (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, American Gastroenterology Association, World Gastroenterology Organization), составляют основу терапии ГЭРБ [29].

Совсем недавно проблема рефрактерного течения болезни стала рассматриваться на тканевом и клеточном уровнях с акцентом на изучении повреждения слизистой оболочки пищевода в зависимости от характера рефлюктата (кислого, желчного или смешанного).

Воспаление, которое лежит в основе большинства заболеваний, реализуется через широкий спектр биологических медиаторов, куда входят вазоактивные амины и пептиды, компоненты комплемента, протеолитические ферменты, цитокины, факторы роста и медиаторы липидов. Одними из основных медиаторов воспаления являются цитокины, представляющие собой небольшие информационные пептидные молекулы, которые могут синтезироваться практически всеми типами клеток (преимущественно макрофагами, лимфоцитами, гранулоцитами). Они играют ключевую роль в регуляции межклеточных взаимодействий, оказывают стимулирующее или подавляющее влия-

ние на клетки, их рост, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз, реагируют на повреждение, проявляя как провоспалительную, так и противовоспалительную активность [19].

Существует немалое количество исследований, посвященных изучению цитокинового профиля при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз и воспалительные заболевания кишечника [25, 35]. Что касается ГЭРБ, то исследования в этой области незначительны и в основном сфокусированы на небольшой группе провоспалительных цитокинов — интерлейкин 1 β (IL-1 β), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 8 (IL-8) [13, 28], что делает данное направление чрезвычайно перспективным.

Анализ предыдущих работ показал, что высокий тканевый уровень IL-8, который является мощным хемоаттрактантом и активатором лейкоцитов и других неиммунных клеток, предопределяет рецидивирование ГЭРБ в течение 3 лет несмотря на проводимую терапию [19].

Существенную роль в развитии ГЭРБ играет IL-1 β — один из главных активаторов иммунных и неиммунных клеток. В ряде исследований установлено, что высокий уровень тканевого интерлейкина 1 β служит предиктором торпидного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, особенно при наличии продолжительного кислого рефлюкса [6].

Одним из основных продуцентов цитокинов являются макрофаги. Именно эти иммунные клетки способны изменять свой фенотип (пластичность макрофагов) под действием микроокружения. Важно отметить, что при ГЭРБ происходит нарушение иммунного ответа в виде дисбаланса между клеточным (Th1) и гуморальным (Th2) звеньями иммунитета, что может быть детерминировано соответствующим фенотипом макрофагов — M1 или M2. Согласно предыдущим исследованиям, при развитии эрозивной формы ГЭРБ активируется Th1-иммунный ответ, при развитии пищевода Баррета — Th2 [23, 42]. Макрофаги продуцируют не только про- и противовоспалительные цитокины, но и транскрипционные факторы (NF- κ B, TGF- β), фосфолипиды (platelet-activating factor — PAF) и активные формы кислорода (superoxide radical anions, singlet oxygen, hydrogen peroxide), которые определяют иммунный ответ организма [14].

Источником воспалительных медиаторов кроме макрофагов могут выступать нейтрофилы, эозинофилы, Т-лимфоциты. Они играют роль «агрессивных клеток», способных ослаблять межклеточные контакты, разрушать соседние клетки как с помощью прямого физического контакта, так и выделяя специальные растворимые медиаторы [12].

Особого внимания патофизиологов и клиницистов заслуживает многослойный плоский эпите-



Рис. 1. Воспалительный ответ в пищеводе в ответ на патологический рефлюктат у пациентов с ГЭРБ (адаптировано из Rieder F. и соавт. [32])

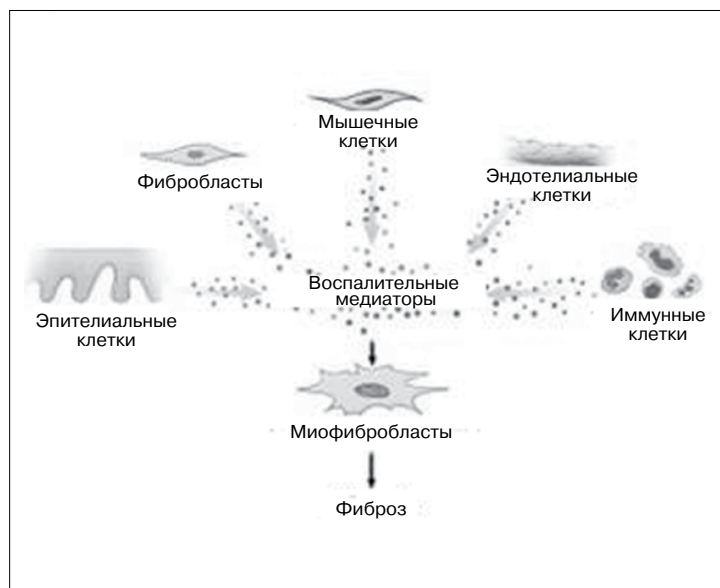


Рис. 2. Модель развития фиброза у пациентов с ГЭРБ (адаптировано из Rieder F. и соавт. [32])

лий пищевода, изучение которого может помочь приоткрыть тайну воспаления, развивающегося при ГЭРБ. Эпителий пищевода представлен 20–30 слоями кератиноцитов, обеспечивающими барьер между пищей, забрасываемым желудочным содержимым и подэпителиальным слоем. Пищеводный эпителий эмбрионально, морфологически и функционально схож с эпителием кожи, который, в свою очередь, является важнейшей иммунологической составляющей организма [40]. При этом кератиноциты пищевода могут выступать в качестве клеток, инициирующих воспаление.

Патологический рефлюктат, содержащий пепсин, трипсин, соляную кислоту, оказывает активирующее действие на эпителиальные клетки, которое приводит к выработке цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10), занимающих важное место в иммунном ответе [8, 15]. Развивающееся при этом хроническое воспаление происходит с вовлечением в процесс фибробластов, мышечных, иммунных и эндотелиальных клеток, приводя к фиброзу, двигательным нарушениям и формированию аденокарциномы [37] (рис. 1).

При развитии воспалительного ответа мезенхимальные клетки, включающие фибробласты, миофибробласты и гладкомышечные клетки, традиционно рассматривают как структурные компоненты, заполняющие пространство между функционально более важными клетками, однако, согласно некоторым последним исследованиям, эти клетки могут также продуцировать провоспалительные цитокины [40] и вступать во взаимодействия с Т-лимфоцитами и эозинофилами, которые выявляются у больных ГЭРБ. В дополнение к секреции продуктов воспаления мезенхимальные клетки способны модулировать иммунные функции других клеток и тем самым непосредственно влиять на продолжительность воспалительного процесса [7]. У больных ГЭРБ мезенхимальные клетки служат активным источником ИЛ-6 и ИЛ-8 [32]. Существует также ряд работ, в которых говорится о гладкомышечных клетках пищевода как о продуцентах H_2O_2 и PAF, относящихся к основным компонентам иммунного ответа [9].

Развитие фиброза у пациентов с ГЭРБ

Подчас клиницисты отмечают, что, несмотря на непродолжительное и малосимптомное течение ГЭРБ, достаточно быстро развивается стриктура пищевода, в основе которой лежат процессы фиброгенеза. При фиброзировании происходит чрезмерное накопление мезенхимальных клеток и экстраклеточного матрикса. На настоящий момент патофизиология фиброза в пищеводе ясна не до конца. Предполагают, что запусковым механизмом служит повреждение эпителия в ответ на патологический рефлюктат, что приводит к пролиферации и активации фибробластов и оседанию экстраклеточного матрикса. Основными клетками, участвующими в фиброгенезе, являются мезенхимальные клетки, выступающие источником коллагена и фибронектина.

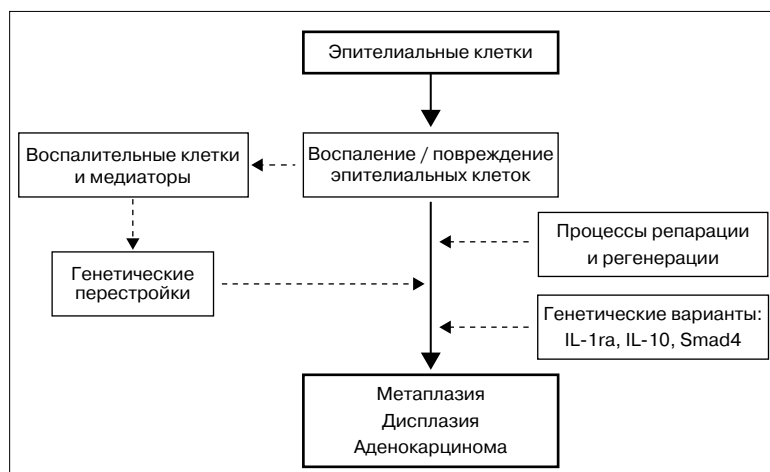


Рис. 3. Механизм воспалительно-индуцированного канцерогенеза при ГЭРБ (адаптировано из Rieder F. и соавт. [14])

Мезенхимальные клетки могут дифференцироваться в три взаимосвязанных типа клеток — фибробласты, миофибробласты и гладкомышечные клетки. Фибробласты активируются у пациентов с ГЭРБ в ответ на выброс ИЛ-6, ИЛ-8 и PAF [17] и при прямом контакте с воспалительными клетками — Т-лимфоцитами, эозинофилами и тучными клетками [41]. Хроническое воспаление, имеющее место у больных ГЭРБ, также ускоряет фиброгенез [14] (рис. 2).

Воспаление и канцерогенез

Заболеваемость аденокарциномой пищевода за последнюю декаду увеличивалась практически в 6 раз. При этом 5-летняя выживаемость при локальной распространенности процесса не превышает 20%, что делает это заболевание жизнеугрожающим [31]. У пациентов с пищеводом Баррета, который является осложнением ГЭРБ и предраковым состоянием, отмечается, по данным клинических исследований, 30-кратное повышение риска развития аденокарциномы [28].

Учитывая высокую актуальность проблемы пищевода Баррета, ученые всего мира направляют усилия на поиск способов, которые помогут замедлить развитие дисплазии и аденокарциномы у таких больных. Одно из последних крупных многоцентровых исследований в этой области, проведенное F. Kastelein и соавт. и включавшее 540 пациентов с пищеводом Баррета, продемонстрировало, что применение ИПП ассоциировано со снижением на 75% риска неопластической прогрессии независимо от возраста, пола пациентов, длины пищевода Баррета, наличия эзофагита, гистологической картины и использования других лекарственных препаратов [21]. При этом применение ИПП уменьшало риск неопластической прогрессии до следующих показателей в зависимости

от назначаемого препарата: омепразол 0,29 (0,08–1,10), эзомепразол 0,30 (0,08–1,12), Париет 0,10 (0,02–0,49), пантопразол 0,12 (0,02–0,65), лансопразол 1,01 (0,21–4,86). Результаты анализа наглядно показывают преимущества Париета перед другими представителями ИПП. Авторы публикации подчеркнули, что несмотря на то, что длительный прием ИПП сопряжен со значительными расходами, сегодня это единственный эффективный способ предотвращения дисплазии и аденокарциномы у больных с пищеводом Баррета, помогающий избежать дорогостоящей эндоскопической резекции слизистой оболочки, абляции и других хирургических вмешательств [3].

Возвращаясь к вопросу о воспалении, которое играет ключевую роль в канцерогенезе, необходимо отметить два различных механизма его запуска: первый реализуется через гиперпродукцию воспалительных медиаторов и активных форм кислорода иммунными клетками, второй — через усиление репаративных процессов в пищеводном эпителии (рис. 3).

На животных моделях доказано, что воспаление при ГЭРБ индуцирует оксидативный стресс, в процессе которого происходит нарушение метилирования ДНК, появляется генетическая нестабильность, что является предиктором развития аденокарциномы [36].

В основе усиленных регенеративных процессов в эпителии пищевода могут лежать соматические мутации, происходящие в результате нерасхождения хромосом во время деления и низкой способности ДНК к репарации [20]. Повышение пролиферации клеток приводит к учащению репликативных ошибок и усиленному делению клеток, которое может стать на конечных этапах неуправляемым.

Необходимо отметить, что полиморфизм гена IL-1ra, который чаще обнаруживается у пациентов с пищеводом Баррета или аденокарциномой по сравнению с больными с эрозивным эзофагитом, сопровождается повышенной продукцией ИЛ-1 β , который, как было отмечено ранее, является основным медиатором воспаления [27].

У пациентов с пищеводом Баррета даже несмотря на терапию ИПП преобладает Th2-иммунный ответ, что приводит к усиленной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 [13]. По данным предыдущих исследований, было показано, что полиморфизм гена ИЛ-10, приводящий к гиперпродукции указанного цитокина, в 2 раза чаще встречается у больных с пищеводом Баррета и аденокарциномой, чем с эзофагитом [27].

Заключение

На настоящий момент становится ясно, что только низкой приверженностью пациентов к лечению ИПП, наличием полиморфизма изофермента CYP2C19 цитохрома P450 и другими известными причинами нельзя объяснить растущее число

больных с рефрактерной ГЭРБ. Поэтому изучение заболевания на клеточном и тканевом уровнях в зависимости от типа повреждающего рефлюксата может помочь открыть новые механизмы формирования рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и повысить в дальнейшем эффективность ее лечения.

Список литературы

1. *Маев И.В., Вьючкова Е.С., Шекина М.И.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — болезнь XXI века. Лечащий врач 2004; 4:10-4.
1. *Mayev I.V., Vyuchkova Ye.S., Schekina M.I.* Gastroesophageal reflux disease - a disease of XXI century. Lechaschy vrach 2004; 4:10-4.
2. *Трухманов А.С.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф дис ... д-ра мед наук. М., 2008. 48 с.
2. *Trukhmanov A.S.* Gastroesophageal reflux disease: clinical variants, prognosis, treatment: Author's abstract. PhD degree thesis. M., 2008. 48 p.
3. *Трухманов А.С., Джаяха Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А.* Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерол гепатол 2013; 1(4):1-9.
3. *Trukhmanov A.S., Dzahaya N.L., Kaybysheva V.O., Storonova O.A.* New aspects of guidelines on treatment of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol gepatol 2013; 1(4):1-9.
4. *Шептулин А.А.* Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20 (6):81-5.
4. *Sheptulin A.A.* Modern options and prospects of treatment of resistant forms of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(6):81-5.
5. *Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W., et al.* Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. Digestion 1992; 51 (suppl. 1):59-67.
6. *Cheng L., Cao W., Behar J., Fiocchi C., Biancani P., Harnett K.M.* Acid-induced release of platelet-activating factor by human esophageal mucosa induces inflammatory mediators in circular smooth muscle. J Pharmacol Exp Ther 2006; 319:117-26.
7. *Cheng L., Cao W., Fiocchi C., Behar J., Biancani P., Harnett K.M.* In vitro model of acute esophagitis in the cat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005; 289:860-9.
8. *Cheng L., de la Monte S., Ma J., Hong J., Tong M., Cao W., Behar J., Biancani P., Harnett K.M.* HCl-activated neural and epithelial vanilloid receptors (TRPV1) in cat esophageal mucosa. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 297:13-4.
9. *Cheng L., Harnett K.M., Cao W., Liu F., Behar J., Fiocchi C., Biancani P.* Hydrogen peroxide reduces lower esophageal sphincter tone in human esophagitis. Gastroenterology 2005; 129:1675-85.
10. *Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M.* Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol 2013; 19 (39):6529-35.
11. *El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J.* Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2014; 63 (6):871-8.
12. *Fiocchi C.* Intestinal inflammation: a complex interplay of immune and nonimmune cell interactions. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 1997; 273:769-75.
13. *Fitzgerald R.C., Onwuegbusi B.A., Bajaj-Elliott M., Saeed I.T., Burnham W.R., Farthing M.J.* Diversity in the esophageal phenotypic response to gastroesophageal reflux: immunological determinants. Gut 2002; 50:451-9.
14. *Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yeran L., Falk G.W.* Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2010; 298:571-81.
15. *Fu X., Beer D.G., Behar J., Wands J., Lambeth D., Cao W.* cAMP-response element-binding protein mediates acid-induced NADPH oxidase NOX5-S expression in Barrett esophageal adenocarcinoma cells. J Biol Chem 2006; 281:20368-82.
16. *Furuta, et al.* Effect of cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. Clin Pharmacol Ther 2002; 72 (4):453-60.
17. *Hernandez-Quintero M., Kuri-Harcuch W., Gonzalez Robles A., Castro-Munozledo F.* Interleukin-6 promotes human epidermal keratinocyte proliferation and keratin cytoskeleton reorganization in culture. Cell Tissue Res 2006; 325:77-90.
18. *Ishizaki T., Horai Y.* Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors — emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (suppl. 3):27-36.
19. *Isomoto H., Inoue K., Kohno S.* Interleukin-8 levels in esophageal mucosa and long-term clinical outcome of patients with reflux esophagitis. Scand J Gastroenterol 2007; 42:410-1.
20. *Itzkowitz S.H., Yio X.* Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004; 287:7-17.
21. *Kastelein F., Spaander M.C., Steyerberg E.W., et al.* Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11 (4):382-8.
22. *Ken Ariizumi, et al.* Therapeutic effects of 10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21:1428-34.
23. *Kohata Y., Fujiwara Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Tanigawa T., Watanabe K., Watanabe T., Tominaga K., Wei M., Wanibuchi H., Arakawa T.* Role of Th-2 cytokines in the development of Barrett's esophagus in rats. J Gastroenterol 2011; 46 (7):883-93.
24. *Kuo C.H., et al.* Rabeprazole Can Overcome the Impact of CYP2C19 polymorphism on quadruple therapy. Helicobacter 2010; 15 (4):265-72.
25. *McInnes I.B., Liew F.Y.* Cytokine networks — towards new therapies for rheumatoid arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2005; 1:31-9.
26. *Ogawa R., Echizen H.* Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Clin Pharmacokinet 2010; 49 (8):509-33.
27. *O'Riordan J.M., Abdel-Latif M.M., Ravi N., McNamara D., Byrne P.J., McDonald G.S., Keeling P.W., Kelleher D., Reynolds J.V.* Proinflammatory cytokine and nuclear factor kappa-B expression along the inflammation-metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. Am J Gastroenterol 2005; 100:1257-64.

28. O'Shaughnessy A., Kelloff J., Gordon B., Dannenberg J., Hong K., Fabian J., Sigman C., Bertagnoli M., Stratton P., Lam S., Nelson G., Meyskens L., Alberts S., Follen M., Rustgi K., Papadimitrakopoulou V., Scardino T., Gazdar F., Wattenberg W., Sporn B., Sakr A., Lippman M., von Hoff D. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res* 2002; 8:314-46.
29. Philip O. Katz, Lauren B. Gerson, Marcelo F. Vela. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308-28.
30. Pietrzak A.T., Zalewska A., Chodorowska G., Krasowska D., Michalak-Stoma A., Nockowski P., Osemlak P., Paszkowski T., Rolinski J.M. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta* 2008; 394:7-21.
31. Pohl H., Welch H.G. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:142-6.
32. Rieder F., Cheng L., Harnett M., Chak A., Cooper S., Isenberg G., Ray M., Katz A., Catanzaro A., O'Shea R., Post B., Wong R., Sivak V., McCormick T., Phillips M., West A., Willis E., Biancani P., Fiocchi C. Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities. *Gastroenterology* 2007; 132:154-65.
33. Saitoh T., et al. Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy. *Hepatogastroenterology* 2009; 56:703-6.
34. Samer C.F., Lorenzini K. Ing, Rollason V., Daali Y., Desmeules J.A. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther* 2013; 17:165-84.
35. Schmitz T., Chew L.J. Cytokines and myelination in the central nervous system. *Sci World J* 2008; 8:1119-47.
36. Seril D.N., Liao J., Yang G.Y., Yang C.S. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis* 2003; 24:353-62.
37. Souza R.F., Huo X., Mittal V., Schuler C.M., Carmack S.W., Zhang H.Y., Zhang X., Yu C., Hormi-Carver K., Genta R.M., Spechler S.J. Gastroesophageal reflux may cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism, not by caustic (acid) injury. *Gastroenterology* 2009; 137:1776-84.
38. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-20.
39. Vogel J.D., West G.A., Danese S., de la Motte C., Phillips M.H., Strong S.A., Willis J., Fiocchi C. CD40-mediated immune-nonimmune cell interactions induce mucosal fibroblast chemokines leading to T-cell transmigration. *Gastroenterology* 2004; 126:63-80.
40. Williams I.R., Kupper T.S. Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune system. *Life Sci* 1996; 58:1485-507.
41. Xu X., Rivkind A., Pikarsky A., Pappo O., Bischoff C., Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils have a potential profibrogenic role in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 200; 39:440-7.
42. Zhong Y.Q., Lin Y., Xu Z. Expression of IFN- γ and IL-4 in the esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus and their relationship with endoscopic and histologic grading. *Dig Dis Sci* 2011; 56(10):2865-70.

Современные возможности эндоскопического ретроградного протезирования желчных протоков в разрешении механической желтухи при злокачественных опухолях органов панкреатобилиарной зоны

С. А. Будзинский, С. Г. Шаповальянц, Е. Д. Федоров,
А. Г. Мыльников, Д. В. Бахтиозина

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
Научно-образовательный центр абдоминальной хирургии и эндоскопии, кафедра госпитальной хирургии № 2
с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии,
Городская клиническая больница № 31, Москва*

Modern options of endoscopic retrograde stenting of bile ducts in treatment of obstructive jaundice at malignant pancreatobiliary tumors

S. A. Budzinsky, S. G. Shapovalyants, Ye. D. Fedorov, A. G. Mylnikov, D. V. Bakhtiozina

*State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University», Scientific-educational center of abdominal surgery and endoscopy, chair of hospital course of surgery N 2, scientific laboratory of surgical gastroenterology and an endoscopy
City clinical hospital N 31, Moscow*

Цель исследования. Острая механическая желтуха, развившаяся на фоне злокачественных новообразований органов панкреатобилиарной зоны является одной из наиболее сложных и драматичных проблем современной абдоминальной хирургии. При выполнении хирургических вмешательств на высоте механической желтухи и/или холангита послеоперационный период у этих больных отличается тяжелым течением и сопровождается высокой послеоперационной летальностью. В связи с этим в последние десятилетия все большее число исследователей отдает предпочтение эндоскопическому ретроградному способу дренирования желчных путей с целью разрешения механической желтухи, чему и посвящена данная статья.

Материал и методы. С января 2007 г. по июль 2013 г. в НОЦ абдоминальной хирургии и эндоско-

Aim of investigation. Acute obstructive jaundice developed on background of malignant pancreatobiliary neoplasms is one of the most complex and dramatic problems of modern abdominal surgery. At surgical interventions at the climax of obstructive jaundice and/or cholangitis, postoperative period of these patients is characterized by high severity and is accompanied by high postoperative mortality. Due to this in the last decades the increasing number of researchers prefer endoscopic retrograde approach of biliary drainage for treatment of obstructive jaundice.

Material and methods. From January, 2007 to July, 2013 overall 3269 endoscopic retrograde interventions on *major duodenal papilla* (MDP) have been executed in the Scientific-educational center of abdominal surgery and endoscopy, Moscow city clinical hospital #31. Endoscopic stenting of biliary tract have been carried

Будзинский Станислав Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НОЦ абдоминальной хирургии и эндоскопии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова; старший ординатор отделения эндоскопии № 2 Городской клинической больницы № 31 г. Москвы. Контактная информация: Stanislav.budzinskiy@mail.ru; ул. Лобачевского, д. 42, корп. 3

Budzinsky Stanislav A — MD, senior research associate, Scientific - educational center of abdominal surgery and endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University; senior physician of department of endoscopy N 2, City clinical hospital N 31, Moscow. Contact information: Stanislav.budzinskiy@mail.ru; Lobachevsky street, 42, bld. 3

пии на базе 31 ГKB было выполнено 3269 эндоскопических ретроградных вмешательств на *большом дуоденальном сосочке* (БДС). При этом эндоскопическое протезирование билиарного тракта провели в 523 случаях, из них 418 (79,9%) пришлось на долю 287 пациентов с желтухой бластоматозного генеза (женщин 148, мужчин 139). Больные находились в возрасте от 32 до 94 лет (средний $68,2 \pm 9,3$ года).

С помощью всесторонней диагностической программы, предусматривавшей проведение ультразвукового исследования, компьютерной томографии, эндоскопической ультрасонографии и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, удалось определить, что дистальный блок билиарного тракта, включавший в себя опухоли БДС, терминального и дистального отделов холедоха и головки поджелудочной железы, имел место в 207 (72,1%) случаях, а проксимальный блок, встречавшийся при поражении желчного пузыря, гепатикохоледоха, долевого печеночного протока либо при компрессии проксимальных отделов желчного дерева со стороны лимфоузлов гепатодуоденальной связки был выявлен в 80 (27,9%) наблюдениях.

Результаты. Билиодуоденальные стенты у 272 (94,8%) больных устанавливались после предварительно выполненной *эндоскопической папиллосфинктеротомии* (ЭПСТ). Адекватное дренирование желчных путей после билиарного стентирования было достигнуто у всех пациентов. В то же время еще в 48 случаях выполнить протезирование билиарного тракта не удалось. Причинами неудачи преимущественно являлись дуоденальный стеноз на фоне распространения опухолевого процесса на *двенадцатиперстную кишку* (ДПК), а также протяженная и извитая опухолевая деформация желчного протока. Осложнения после эндоскопических вмешательств, представленные острым панкреатитом, холангитом, кровотечением из области ЭПСТ, перфорацией стенки ДПК и миграцией стента, встретились в 22 (5,3%) наблюдениях. Послеоперационная летальность составила 3,5%. При этом практически во всех случаях смерть наступила после достижения эндоскопической декомпрессии билиарного тракта.

После билиодуоденального протезирования у всех пациентов желтуха разрешилась или существенно снизилась. У 230 (80,1%) из них эндоскопическое пособие явилось окончательным методом лечения запущенного опухолевого процесса у неоперабельных больных. При рецидиве желтухи выполняли эндоскопическую санацию стента либо его замену. У остальных больных (19,9%) после разрешения желтухи были проведены хирургические декомпрессивные вмешательства.

Закключение. По нашим данным, при злокачественных опухолях органов панкреатобилиарной зоны в 85,7% наблюдений возможно эндоскопическое ретроградное дренирование желчных путей, ликвидирующее механическую желтуху. Этот метод позволяет подготовить пациентов с механической желтухой к оперативным вмешательствам, в том числе радикальным, либо является окончательным методом лечения в случае неоперабельности больных. Частота осложнений после эндоскопических ретроградных вмешательств на БДС по пово-

out in 523 cases, of them 418 (79,9%) procedures were carried out in 287 patients with jaundice of neoplastic origin (148 women, 139 men). Patients were in the age of 32 to 94 years (mean $68,2 \pm 9,3$ year).

With the help of the comprehensive diagnostic program providing ultrasound investigation, computer tomography, endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography, it was possible to determine in 207 (72,1%) cases the distal block of biliary tract due to tumors of MDP, terminal CBD portion, distal part of common bile duct and pancreatic head, and the proximal block in 80 (27,9%) cases at lesions of gallbladder, hepatico-choledochal duct, lobar hepatic ducts or compression of proximal biliary tree by lymph nodes of hepatoduodenal ligament.

Results. Bilioduodenal stents at 272 (94,8%) patients were installed after preliminarily *endoscopic papillosphincterotomy* (EPST). Adequate drainage of biliary tracts after biliary stenting was achieved in all patients. At the same time in 48 cases stenting of biliary tract failed. The reasons of failure were mainly due to duodenal stenosis caused by malignant involvement and extended and convoluted neoplastic deformation of the bile duct. Complications after endoscopic interventions, including acute pancreatitis, cholangitis, bleeding from EPST zone, perforation of wall of duodenum and stent migration, occurred in 22 cases (5,3%). Postoperative mortality was 3,5%. Thus almost in all cases death occurred after achievement of endoscopic biliary decompression.

After bilioduodenal stenting in all patients jaundice was resolved or has essentially decreased. In 230 (80,1%) of them endoscopic aid was final treatment method of late-stage neoplastic process in inoperable patients. At relapse of jaundice endoscopic sanitation or stent replacement was performed. In other patients (19,9%) after resolution of jaundice surgical decompression interventions have been carried out.

Conclusion. According to authors data, at malignant pancreatobiliary tumors in 85,7% of cases endoscopic retrograde drainage of the biliary tracts is possible and effective in treatment of obstructive jaundice. This method allows to prepare patients with obstructive jaundice for surgical interventions, including radical treatment, or may be a final method of treatment in inoperable patients. Morbidity rate after endoscopic retrograde interventions on MDP for acute obstructive jaundice of neoplastic origin is almost same as at those after standard retrograde interventions and according to our results equals to 5,3%.

Key words: tumors, pancreatobiliary zone, acute obstructive jaundice, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, biliary stenting.

ду острой механической желтухи blastоматозного генеза практически не отличается от таковой после стандартных ретроградных вмешательств и согласно нашим результатам составляет 5,3%.

Ключевые слова: опухоли, панкреатобилиарная зона, острая механическая желтуха, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, билиарное стентирование.

Злокачественные новообразования органов *панкреатобилиарной зоны* (ПБЗ) являются второй по частоте причиной механической желтухи после желчнокаменной болезни. Именно этот синдром в 65–70% случаев служит первым поводом для обращения пациентов в стационар [1, 3]. Механическая желтуха при опухолях ПБЗ в большинстве случаев встречается на поздних стадиях заболеваний, когда радикальное вмешательство уже маловероятно. Лишь опухоли *большого дуоденального сосочка* (БДС) составляют исключение, вызывая появление желтухи на более ранних стадиях.

Следует подчеркнуть, что группу обследуемых с опухолями ПБЗ, осложненными механической желтухой, составляют, как правило, больные пожилого и старческого возраста, с сопутствующими заболеваниями и нарушениями гомеостаза, вызванными как онкологическим процессом, так и механической желтухой. Совокупность этих факторов обуславливает тяжесть состояния пациентов на высоте механической желтухи и диктует необходимость проведения поэтапных операций, из которых первым должно быть щадящее вмешательство, ликвидирующее желтуху. При выполнении хирургических вмешательств на высоте механической желтухи и/или холангита (чаще в срочном или экстренном порядке) послеоперационный период отличается тяжелым течением и сопровождается высокой послеоперационной летальностью, составляющей после радикальных операций 17–30%, а после паллиативных — 14–40% [1, 3, 4].

При использовании поэтапной методики после купирования желтухи и/или холангита малоинвазивным способом ставится вопрос о радикальном или паллиативном хирургическом лечении в отсроченном или плановом порядке. Однако при генерализованном опухолевом процессе и у пациентов высокого операционно-анестезиологического риска малоинвазивное дренирующее вмешательство становится окончательным методом лечения опухолей ПБЗ, осложненных механической желтухой.

В настоящее время *малоинвазивное дренирование билиарного тракта* у больных с опухолевой окклюзией желчных путей может быть выполнено несколькими способами:

— лапароскопическая или ультразвуковая микрохолецистостомия;

— *чрескожная чреспеченочная холангиостомия* — ЧЧХ-стомия (антеградное дренирование билиарного тракта);

— ретроградное эндоскопическое дренирование желчных путей — билиодуоденальное протезирование или назобилиарное дренирование;

— дренирование внепеченочных желчных протоков под контролем *эндоскопической ультрасонографии* (ЭУС) — наложение холедоходуоденоанастомоза или гепатикогастростомия.

Неоспоримым фактом является то, что за последние годы эндоскопические вмешательства стали технически хорошо разработанными и продолжают постоянно совершенствоваться, что существенно повышает их роль в лечении данной тяжелой категории больных.

Материал и методы исследования

В НОЦ абдоминальной хирургии и эндоскопии РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе 31 ГКБ эндоскопическое протезирование билиарного тракта впервые было выполнено в 1986 г. С тех пор билиарное стентирование проведено у 1188 больных. При этом с января 2007 г., когда мы на регулярной основе стали использовать установку саморасширяющихся стентов, по июль 2013 г. билиодуоденальное дренирование осуществлено в 523 случаях, из них 418 (73,5%) пришлось на долю 287 пациентов с механической желтухой blastоматозного генеза. Остальные вмешательства выполнены у пациентов со сложным холедохолитиазом, доброкачественными стриктурами (причиной которых являлись рубцовые послеоперационные окклюзии, хронический панкреатит и др.) и у больных с травмой внепеченочных желчных протоков, выявленной в раннем послеоперационном периоде.

Еще у 48 пациентов с явлениями механической желтухи blastоматозного генеза выполнить ретроградное билиарное стентирование в силу ряда анатомических и технических причин не удалось. Основными предрасполагающими факторами неудач являлись признаки дуоденального стеноза, развившиеся на фоне распространения опухоли на стенку *двенадцатиперстной кишки*

Таблица 1

Методы диагностики опухолей панкреатобилиарной зоны ($n=287$)

Метод	Абс. число (%)
Лабораторные исследования	287 (100,0)
Биохимические тесты на онкомаркёры (СА-19-9, раковоэмбриональный антиген)	94 (32,8)
Традиционное УЗИ	287 (100,0)
Компьютерная и магнитно-резонансная томография	219 (76,3)
Эндоскопическая ультрасонография	239 (83,3)
Прямая холангиография, проведенная антеградным доступом	49 (17,1)
Прямое ретроградное контрастирование желчного дерева	287 (100,0)

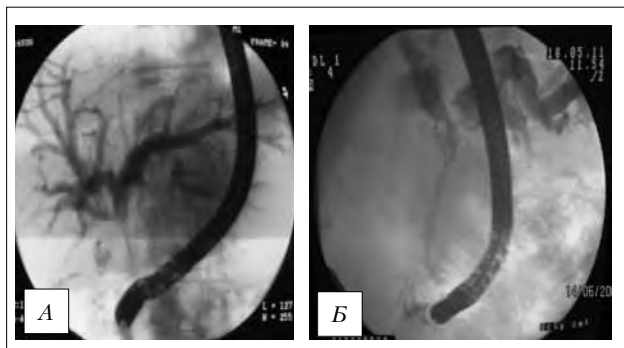


Рис. 1. Проксимальный опухолевый блок билиарного тракта (А — опухоль гепатикохоледаха, Б — метастатическая компрессия бифуркации)

(ДПК), а также выраженность, протяженность и высокая локализация опухолевой стриктуры желчного дерева.

В группе из 287 пациентов с опухолями панкреатобилиарной зоны, которым успешно была выполнена эндоскопическая декомпрессия билиарного тракта женщин было 148, мужчин 139. Больные находились в возрасте от 32 до 94 лет (средний $68,2 \pm 9,3$ года). У 285 (99,3%) из них имела механическая желтуха. В подавляющем числе случаев она имела затянувшийся и длительный характер, продолжительность желтушного периода до дренирующего вмешательства

составила в среднем 16 сут (3–45), уровень билирубинемии на момент госпитализации равнялся $149,5$ мкмоль/л (19–840). В 2 остальных наблюдениях окклюзия билиарного тракта на фоне опухоли поджелудочной железы явилась находкой во время предоперационного обследования. Различные формы холангита встречались в исследуемой группе у 34 (11,8%) пациентов.

Для диагностики характера желтухи, уровня и причины окклюзии желчевыводящих путей применяли методы обследования, представленные в табл. 1.

С помощью перечисленных диагностических методов удалось определить, что проксимальный блок имел место в 80 (27,9%) случаях (рис. 1), а дистальный — в 207 (72,1%) — рис. 2. Локализация опухолей ПБЗ представлена в табл. 2.

Все эндоскопические ретроградные вмешательства на желчных путях выполнялись при помощи дуоденоскопов EVIS TJF-160Q, EVIS TJF-100 фирмы «Olympus» (Япония) и ЕД-250-ХТ 5 фирмы «Fujinon» (Япония) с инструментальным каналом 4,2 мм. Рентгенологический этап вмешательства осуществлялся с применением электронно-оптического преобразователя Siremobil Compact фирмы «Siemens» (Германия) либо ангиографического аппарата General Electric Advantix (США).

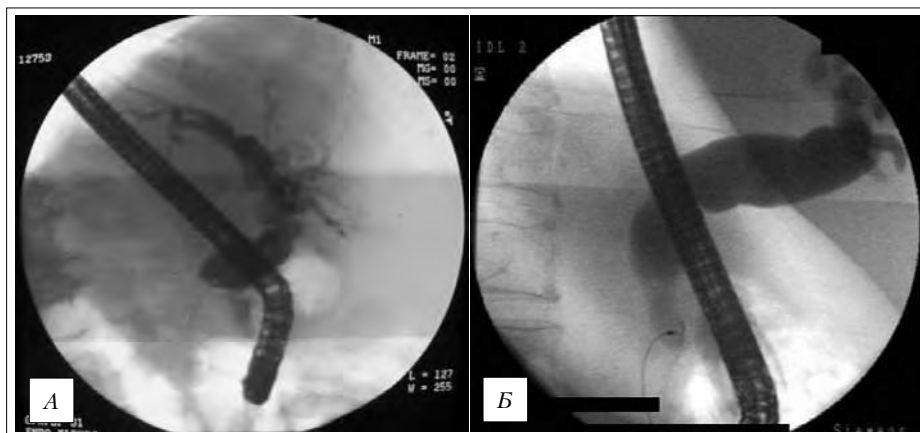


Рис. 2. Дистальный опухолевый блок билиарного тракта (А — опухоль головки поджелудочной железы, Б — опухоль БДС)

В процессе вмешательств использовались различные эндоскопические инструменты: одно- и двухпросветные катетеры, обычные папиллотомы и папиллотомы с возможностью проведения по ним струн-проводников, корзинки Dormia, рентгеноконтрастные пластиковые струны диаметром 0,035 и 0,025 дюйма, катетеры с управляемым дистальным кончиком, проводники и толкатели фирм «Olympus» (Япония), «Wilson-Cook» (США).

Таблица 2

Локализация опухолей панкреатобилиарной зоны (n=287)

Уровень блока	Локализация опухоли	Абс. число (%)
Дистальный (72,1%)	Головка поджелудочной железы	143 (49,8)
	Фатеров сосок	42 (14,6)
	Общий желчный проток	25 (8,7)
Проксимальный (29,9%)	Общий печеночный проток	44 (15,3)
	Желчный пузырь	18 (6,3)
	Метастазы лимфоузлов ворот печени	15 (5,2)
Всего ...		287 (100,0)

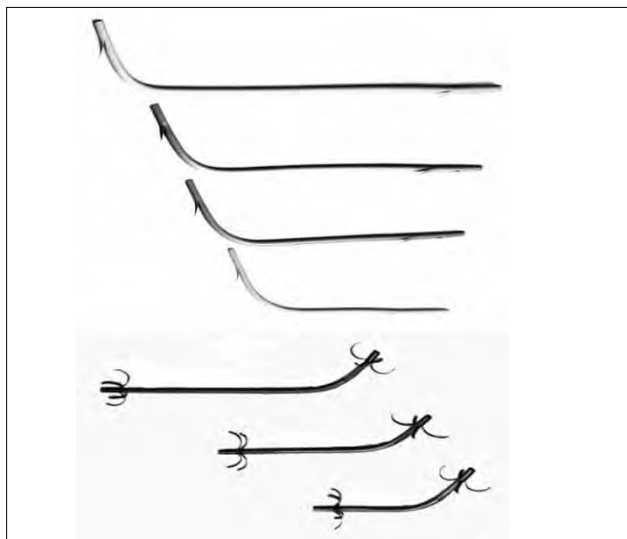


Рис. 3. Пластиковые эндопротезы типа Амстердам (фирма «Wilson-Cook») и тефлоновые стенты типа Double-layer с двуслойным покрытием (фирма «Olympus»)

Для билиодуоденального протезирования применялись стандартные рентгеноконтрастные пластиковые стенты с боковыми перфорациями и крыльями-фиксаторами (типа Амстердам), тефлоновые протезы (типа Double-layer) фирмы «Olympus», а также стенты типа Tannenbaum, произведенные «Wilson-Cook» (рис. 3).

Диаметр стентов обычно составлял 3–3,5 мм (10–11,5 Fr). Однако при выполнении первичного билиодуоденального протезирования в случае выраженной окклюзии билиарного тракта возможно использование дренажей диаметром 2,3 мм (7 Fr). Выбор диаметра и длины протеза осуществлялся после определения локализации опухоли, протяженности и выраженности участка окклюзии желчных путей.

В последние годы для декомпрессии билиарного тракта у пациентов с опухолевой желтухой все более широкое применение стали находить металлические *саморасширяющиеся стенты* (СРС) длиной от 4 до 10 см и диаметром 8–10 мм от разных производителей (Olympus, Hanarostent, Tae Woong) — рис. 4.

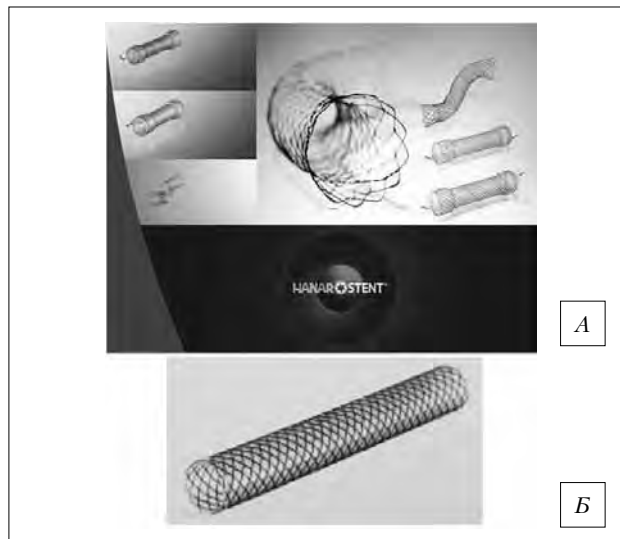


Рис. 4. Саморасширяющиеся стенты (А — Hanarostent, Б — Tae Woong)

Эндоскопические манипуляции при опухолевом поражении органов панкреатобилиарной зоны с развитием механической желтухи проводились следующим образом. Первоначально выполнялась ретроградная холангиография, при которой уточнялись локализация, степень и протяженность опухолевой стриктуры, на основании чего определялась требуемая длина стента.

Установка билиодуоденального протеза у 272 из 287 больных (94,8%) производилась после предварительно выполненной *эндоскопической папиллосфинктеротомии* (ЭПСТ). Ее стремились осуществлять типичным способом после предварительной селективной канюляции общего желчного протока, поскольку при этом наблюдается меньшее количество осложнений.

В то же время при опухолях БДС, наличии парапапиллярных дивертикулов, протяженных стенозов терминального отдела холедоха, после оперативных вмешательств на верхнем отделе желудочно-кишечного тракта (резекция желудка по Бильрот II), а также при дуоденальной обструкции за счет опухолевого процесса ЭПСТ

Таблица 3
Способы выполнения эндоскопической
папиллосфинктеротомии (n=272)

Способ	Абс. число (%)
Стандартная (канюляционная) ЭПСТ	211 (77,6)
Неканюляционная ЭПСТ	53 (19,5)
Супрапапиллярная холедоходуоденостомия	8 (2,9)
Всего ...	272 (100,0)

выполняли неканюляционным способом: с помощью папиллотомов типа «pre-cut» и игольчатых папиллотомов, а также с формированием супрапапиллярной холедоходуоденостомы (табл. 3).

Обращает внимание, что в 10 наблюдениях стент был установлен без предварительно выполненной ЭПСТ, а в 5 случаях при опухоли фатерова соска непосредственно через опухолевую ткань.

Протяженность рассечения тканей при ЭПСТ у больных с опухолями панкреатобилиарной зоны обычно была существенно меньше, чем при доброкачественной патологии желчных протоков и зоны Одди и не превышала 5–6 мм. Данное обстоятельство связано с высокой вероятностью возникновения кровотечения из области папиллотомии на фоне механической желтухи. Кроме того, при установке билиодуоденальных протезов небольшое отверстие устья холедоха способствует более плотной фиксации дренажа и профилактике его самопроизвольной миграции. Широкая (более 1 см) ЭПСТ проводилась лишь при необходимости инструментальной ревизии протока и экстракции конкрементов при сопутствующем холедохолитиазе или при планирующемся двойном или билатеральном стентировании.

Результаты исследования и их обсуждение

Лечение больных с механической желтухой вне всякого сомнения остается актуальной проблемой хирургической гепатологии [3, 5, 22]. Это обусловлено тем, что несмотря на бурное развитие

онкологии отсутствует тенденция к уменьшению числа больных со злокачественными опухолями панкреатобилиарной зоны. При этом желтуха часто является первым признаком болезни, заставляющим обратиться за медицинской помощью, причем в 80–90% этот симптом свидетельствует о нерезектабельности новообразования [6, 8, 9, 26]. Радикальные операции при опухолях этой локализации в лучших специализированных клиниках выполняются лишь в 5–15% наблюдений [3, 6].

Наличие механической желтухи, чаще носящей при опухолях длительный характер и сопровождающейся холангитом и печеночной недостаточностью, значительно ухудшает результаты лечения этой категории больных [6, 8, 22].

Большинством хирургов в настоящее время признан этапный метод лечения этой патологии. Задачей первого этапа является декомпрессия билиарного тракта, разрешение механической желтухи одним из минимально инвазивных методов (УЗИ-дренирование желчного пузыря, ЧЧХ-стомия либо эндоскопическое ретроградное назобилиарное или дуоденобилиарное дренирование [7–9, 18]. Вторым этапом, в «холодном» периоде, выполняются радикальные или паллиативные операции [3, 5, 9, 23].

Для каждого из этих методов существуют пределы возможностей и ограничения. В одних и тех же случаях можно использовать различные способы, однако для купирования механической желтухи в отдельно взятом лечебном учреждении применяется преимущественно тот метод декомпрессии билиарного тракта, который имеет лучшее техническое и кадровое обеспечение. Результаты различных методов дренирования билиарного тракта, представленные Р. Watanapa и R.C.N. Williamson (1994), отражены в табл. 4.

Впервые эндоскопическое стентирование с целью разрешения механической желтухи осуществлено в 1979 г. доктором Нибом Сохендра из Германии у пациента с опухолью головки поджелудочной железы. После этого данная методика начала активно внедряться в клиническую практику в разных странах мира и заняла свою

Таблица 4
Результаты применения различных методов дренирования желчного дерева
у пациентов с механической желтухой бластоматозного генеза, %

Показатель	Методы		
	хирургические билиодигестивные анастомозы, n=1807	ЧЧХ-дренирование, n=490	эндоскопические, n=689
Летальность в сроки до 30 дней	0–31	6–33	0–20
Койко-дни	9–30	13–18	3–26
Успех дренирования	75–100	76–100	82–100
Ранние осложнения	6–56	4–67	8–34
Поздние осложнения	5–47	7–38	13–45

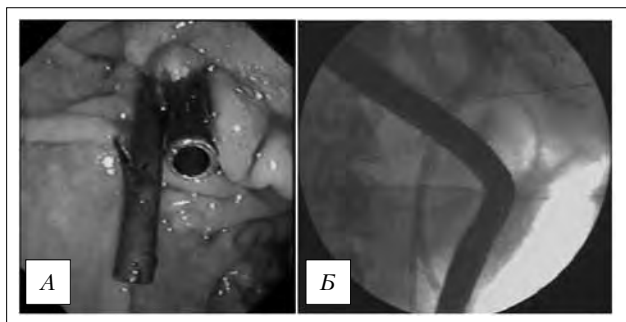


Рис. 5. Двойное эндопротезирование (А — дуоденоскопия, Б — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография — ЭРХПГ)

достойную нишу в структуре лечения механической желтухи бластоматозного генеза.

Среди преимуществ ретроградного доступа по сравнению с другими способами декомпрессии желчных протоков можно выделить следующие:

1. Высокая эффективность дренирования желчных путей и разрешения механической желтухи.
2. Метод более физиологичен и позволяет избежать наружного желчеотведения.
3. При сопутствующем холедохолитиазе можно выполнить литоэкстракцию и таким образом предотвратить раннюю обструкцию дренажей, а также осложнения, связанные с холедохолитиазом.
4. Есть возможность выполнения панкреатографии и даже протезирования вирсунгова протока при опухолевом поражении поджелудочной железы.
5. Имеется возможность взятия материала для морфологической верификации диагноза.

В нашем наблюдении билиодуоденальные протезы были установлены у 287 больных. При этом в 34 (11,9%) случаях наличия у пациентов клинко-эндоскопической картины холангита в качестве первого этапа лечения проводилось назобилиарное дренирование внепеченочных желчных протоков. Лишь после разрешения клинической картины данного осложнения решался вопрос о повторном вмешательстве с целью выполнения билиарного стентирования.

Ретроградная панкреатография с целью верификации патологии поджелудочной железы выполнена у 17 (5,9%) человек, а дополнительное панкреатическое стентирование при выраженном болевом синдроме на фоне выраженной панкреатической гипертензии — у 4 (1,4%) больных.

В 22 случаях при наличии опухоли общего печеночного протока с переходом на бифуркацию или компрессией долевых протоков со стороны лимфоузлов гепатодуоденальной связки осуществлено билатеральное дренирование правого и левого долевых печеночных протоков двумя протезами, а в одном наблюдении — трилатеральное. Помимо этого у 13 пациентов при более дистальном расположении опухолевой окклюзии для

достижения адекватного дренирования желчных путей потребовалась одновременная установка двух протезов (рис. 5).

В настоящее время применяются два основных вида стентов: пластиковые и нитиновые саморасширяющиеся стенты, которые, в свою очередь, могут быть покрытыми и непокрытыми. Большое количество исследований, проводившихся в последние 20 лет, наглядно продемонстрировали, что при сроке ожидаемой продолжительности жизни более 3 мес предпочтительнее установка саморасширяющихся билиарных дренажей. Это связано с их более поздней обструкцией и соответственно более долгим функционированием, менее травматичным извлечением современных образцов стентов и меньшим процентом осложнений (холангит, травма стенки ДПК при дистальной миграции и др.) [10, 13, 24].

Вместе с тем мета-анализ, проведенный А. Moss в 2007 г., показал, что при сроке стояния стентов, не превышающем 4 мес, существенной разницы между пластиковыми и саморасширяющимися протезами в эффективности стентирования, риске осложнений и показателях летальности не выявлено [19].

Саморасширяющиеся металлические стенты различных конструкций и производителей были установлены в 42 случаях. При этом в одном наблюдении у пациентки с опухолью Клацкина было выполнено билатеральное стентирование двумя СРС (рис. 6).

Кроме того, у 4 больных с распространением опухоли головки поджелудочной железы на ДПК и формирующимся ее стенозом выполнено билиарное стентирование СРС предшествовала установка саморасширяющегося дуоденального металлического стента (рис. 7).

Еще в 4 наблюдениях у пациентов с невозможностью выполнения ретроградной декомпрессии



Рис. 6. Билатеральное билиарное стентирование саморасширяющимися стентами



Рис. 7. Одновременная установка билиарного и дуоденального СРС

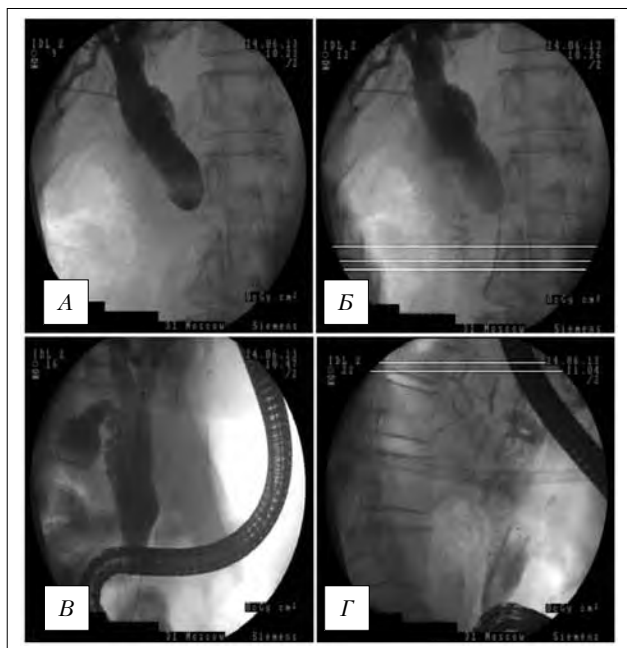


Рис. 8. Установка билиарного стента с применением методики «рандеву» (А — антеградная холангиография, Б — антеградное проведение проводника в просвет ДПК, В — ретроградный захват струны через эндоскоп, Г — установка СРС

внепеченочных желчных протоков по причине распространения опухолевого процесса на стенку ДПК были осуществлены вмешательства с применением методики «рандеву». Технология подобных операций заключалась в предварительной антеградной установке холедохостомы с последующим проведением по ней пластиковой струны-проводника в просвет ДПК, после чего последняя захватывалась через эндоскоп и по ней осуществлялась установка внутреннего дренажа. При этом в 3 случаях был установлен пластиковый стент, а в 1 — металлический саморасширяющийся протез (рис. 8).

Помимо этого при технической невозможности выполнения эндоскопического дренирования в последнее десятилетие все более настойчиво в клиническую практику начинает внедряться новейшая методика эндоскопической декомпрессии билиарного тракта — холедоходуоденостомия и гепатикогастростомия под контролем ЭУС. Так, в 1996 г. М. J. Wiersema доложил об успешном выполнении первых холангиографий, выполненных под ЭУС-контролем пациентам, у которых по тем или иным причинам не удалось осуществить эндоскопический ретроградный доступ [25]. Уже через 5 лет, в 2001 г., М. Giovannini и соавт. сообщили о первой успешной холедоходуоденостомии, наложенной под эндоскопическим контролем [11]. Недавно предложенные варианты внутреннего желчеотведения в виде выполняемых под ЭУС-контролем холедоходуоденостомии или гепатикогастростомии позволяют проводить адекватное внутреннее дренирование билиарного тракта, обойдя ограничения и осложнения традиционных антеградных и ретроградных транспапиллярных вмешательств [11, 14, 15, 17].

Анатомической предпосылкой к выполнению холедоходуоденостомии под эндоскопическим контролем является близость ретродуоденального отдела общего желчного протока, а его значительное расширение, наблюдаемое при дистальном опухолевом блоке, оказывается дополнительным фактором, облегчающим доступ [11, 14, 15, 17]. Если проведение эхоэндоскопа в луковицу ДПК ограничено вследствие пилоробульбарного стеноза или из-за измененной анатомии, дренирование может выполняться трансабдоминальным доступом с наложением гепатикогастростомы под ЭУС-контролем [14]. Также имеются сообщения о так называемых ЭУС-«рандеву»-вмешательствах, когда под ЭУС-контролем трансдуоденально или трансабдоминально в просвет билиарного тракта проводится струна-проводник, которая затем выводится в просвет ДПК транспапиллярно. После этого эхоэндоскоп заменяют на эндоскоп с боковой оптикой и выполняют традиционное ретроградное вмешательство по струне-проводнику [14, 15].

В нашем исследовании имелось одно подобное наблюдение, когда в случае технической невозможности ретроградного дренирования билиарного тракта у пациентки с опухолью головки поджелудочной железы впервые в России было осуществлено эндоскопическое наложение *холедоходуоденоанастомоза* (ХДА) под контролем ЭУС. Принцип данного вмешательства заключался в том, что под контролем конвексного (линейного) эхоэндоскопа была выбрана низко васкуляризованная область наиболее близкого предлежания расширенного супрастенотического отдела холедоха к стенке ДПК с последующим выполнением его пункции. После этого была осуществлена холангиография и под сочетан-



Рис. 9. Эндоскопическая холедоходуodenостомия под контролем ЭУС (А — пункция супрастенотического отдела холедоха под ЭУС-контролем, Б — холангиография, В — установка СРС — ЭРХПГ, Г — установка СРС — эндофотография)

ным эндосонографическим и рентгенологическим контролем в просвет желчного дерева проведена струна-проводник. В дальнейшем по ней была выполнена механическая дилатация созданного соустья и установлен СРС с достижением адекватного желчеоттока (рис. 9).

Виды эндопротезирования представлены в табл. 5.

Немаловажным фактом является то, что в 48 случаях попытка эндоскопического дренирования желчных путей была безуспешной. Причинами неудачи являлись протяженная и извитая опухолевая деформация желчного протока в 3 (6,3%)

случаях, высокое расположение области опухолевой окклюзии с распространением на оба либо один из долевых печеночных протоков — в 5 (10,4%) наблюдениях, а также сужение вертикальной ветви ДПК за счет опухолевой инвазии у 35 (72,9%) больных и распространение опухоли на БДС с невозможностью катетеризации холедоха — у 5 (10,4%).

У всех пациентов данной группы были применены альтернативные методы декомпрессии билиарного тракта — дренирование желчного пузыря под контролем УЗИ в 22 (45,8%) наблюдениях, чрескожно-чреспеченочное дренирование супрастенотических отделов желчного дерева — в 19 (39,6%) случаях или хирургические корректирующие вмешательства, проведенные у 7 (14,6%) больных.

Осложнения. Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения (кровотечение из области ЭПСТ, острый панкреатит, ретродуоденальная перфорация, острый холангит и др.) при эндоскопических вмешательствах встречаются, по данным разных авторов, у 8–34% больных [2, 13, 21]. Большинство из этих осложнений не носят фатального характера и разрешаются при повторных эндоскопических вмешательствах или консервативно. При этом частота и тяжесть осложнений напрямую зависят от опыта специалистов и оснащенности эндоскопическим оборудованием.

Поздние осложнения, связанные с инкрустацией просвета протеза или «зарастанием» опухолевыми массами с нарушением его функции, отмечаются в среднем через 3–4 мес в виде рецидива желтухи и холангита. Однако нужно отметить, что эндоскопическая смена билиодуоденальных протезов обычно не влечет за собой развития осложнений [12, 24].

Мы оценивали лишь интраоперационные осложнения, а также осложнения, возникшие

Таблица 5

Виды эндопротезирования (n=287)

Эндопротезирование	Абс. число (%)
Стандартное (один стент)	204 (71,1)
Двойное	13 (4,5)
Билатеральное	22 (7,7)
Трилатеральное	1 (0,4)
Установка саморасширяющихся билиарных стентов:	42 (14,6)
в том числе билатерально	1
в том числе с одномоментной установкой саморасширяющегося дуоденального стента	4
Внутреннее дренирование билиарного тракта с применением методики «рандеву»:	4 (1,4)
в том числе с установкой пластикового стента	3
в том числе с установкой саморасширяющегося билиарного стента	1
ХДА под контролем ЭУС	1 (0,4)
Всего ...	287 (100,0)

в ближайшем после эндоскопических вмешательств периоде. Такие осложнения в нашем исследовании встретились в 22 случаях из 418 вмешательств (5,3%): острый холангит — 4, кровотечение из области ЭПСТ — 2, острый панкреатит — 5, ретроудоденальная перфорация — 2, миграция стента в холедох — 5, острый холецистит — 4.

Кровотечения из области папиллотомии (2) были остановлены при повторных ЭГДС методом прицельной моноактивной электрокоагуляции либо инъекционно-инфильтративным методом. У 4 больных острым панкреатитом легкой и средней степени тяжести успешно проведена консервативная терапия. Еще в одном случае пациенту с тяжелым панкреатитом через сутки после первичного вмешательства установлен панкреатический стент с целью декомпрессии главного панкреатического протока — на фоне последующей консервативной терапии наступило выздоровление. Ретроудоденальные перфорации (2) были диагностированы непосредственно во время вмешательства. В одном наблюдении выполнены эндоскопическое клипирование области дефекта, установка зонда для энтерального питания — интенсивная консервативная терапия привела к выздоровлению пациента без транс-абдоминального оперативного вмешательства. Во втором наблюдении предпринята лапаротомия с ушиванием дефекта и дренированием холедоха по Керу, но несмотря на комплексное лечение на 7-е сутки от первичного вмешательства наступил летальный исход. Больным с острым калькулезным холециститом (4) осуществлено дренирование желчного пузыря под контролем УЗИ, а у пациентов с гнойным холангитом (4) проведены повторные ретроградные вмешательства с установкой назобилиарных дренажей и последующим рестентированием.

Летальность. После достижения эндоскопической декомпрессии билиарного тракта умерли в стационаре в сроки от 3 до 17 сут 10 больных из 287 (3,5%). При этом у 9 из них было констатировано полное или частичное разрешение механической желтухи, а смерть наступила из-за прогрессирования основного заболевания и раковой кахексии. Еще один летальный исход имел место после осложнения в виде ретроудоденальной перфорации и последующего хирургического вмешательства.

Накопление опыта, совершенствование материально-технической базы сделало возможным использование большинством ведущих хирургических клиник малоинвазивных методов декомпрессии не только в качестве подготовительного этапа, но и в ряде случаев окончательным методом лечения [6, 7, 16, 20]. Объяснением этого служит и то, что данные методики позволяют создать адекватный внутренний желчеотток у инкурабельных онкологических больных с небольшой

прогнозируемой продолжительностью жизни, обеспечивая ее приемлемое качество.

Таким образом, в последние годы все большее число специалистов отдает предпочтение эндоскопическому ретроградному способу дренирования желчных путей, а в многочисленных исследованиях работах отечественные и зарубежные авторы уточнили показания к выполнению эндоскопической декомпрессии билиарного тракта, усовершенствовали методики проведения процедур, предложили различные по форме и содержанию конструкции дренажей-катетеров.

В нашем исследовании после билиодуденального протезирования желтуха разрешилась либо имела явную тенденцию к снижению у всех 287 пациентов. У 230 (80,1%) из них эндоскопическое пособие явилось окончательным методом лечения вследствие запущенного опухолевого процесса и/или крайней степени выраженности сопутствующих заболеваний. При рецидиве желтухи выполняли эндоскопическую санацию стента либо его замену в стационарных условиях.

У остальных 57 (19,9%) больных после разрешения механической желтухи предприняты отсроченные хирургические вмешательства: выполнили 26 радикальных операций в объеме панкреатодуденальной резекции и 31 паллиативную, заключающуюся в формировании билиодигестивного анастомоза, в 12 случаях дополненную наложением гастроэнтероанастомоза с целью профилактики или лечения сопутствующего опухолевого дуоденального стеноза. Послеоперационные осложнения наблюдались у 16 (28%) пациентов, умерли четверо (7%).

Заключение

По нашим наблюдениям, в 85,7% возможно эндоскопическое ретроградное дренирование желчных путей, ликвидирующее механическую желтуху при злокачественных опухолях органов панкреатобилиарной зоны.

Указанный метод позволяет подготовить больных с механической желтухой к оперативным вмешательствам (19,9% по данным нашего исследования), в том числе к радикальным, либо является окончательным методом лечения опухолей органов панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой у неоперабельных больных (80,1%).

Частота осложнений после эндоскопических ретроградных вмешательств на БДС по поводу острой механической желтухи бластоматозного генеза практически не отличается от таковой после стандартных ретроградных вмешательств и по нашим данным составляет 5,3%.

Совершенствование аппаратуры и инструментария (в первую очередь билиарных стентов), а также ряд новых технико-тактических подходов

к ретроградным вмешательствам по поводу опухолевой желтухи (применение сочетанных антеградных методик и ЭУС-контроля, предварительная установка дуоденальных саморасширяющихся

стентов при признаках дуоденального стеноза) позволяют надеяться на повышение эффективности данного вида вмешательств и снижение числа ограничивающих их выполнение факторов.

Список литературы

1. Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клиенков А.А. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. М.: Медицина; 182. 272 с.
1. Blokhin N.N., Itin A.B., Kliyenkov A.A. Pancreatic and extrahepatic biliary tracts cancer. M.: Medicine; 182.272 p.
2. Галингер Ю.И., Хрусталева М.В. Эндоскопическое лечение механической желтухи бластоматозной этиологии с использованием транспапиллярных протезов: Сб. трудов международной конференции «Новые технологии в диагностике и в хирургии органов билиопанкреатодуоденальной зоны». М., 1995; 138-9.
2. Galinger Yu.I., Khrustaleva M.V. Endoscopic treatment of obstructive jaundice of neoplastic etiology with application of transpapillary artificial stent: Collection of works of the international conference «New technologies in diagnostics and in surgery of biliopancreatoduodenal zone». M., 1995; 138-9.
3. Данилов М.В., Глабай В.П. Хирургическое лечение больных механической желтухой опухолевой этиологии. Анналы хир гепатол 1997; 2:110-6.
3. Danilov M.V., Glabay V.P. Surgical treatment of obstructive jaundice of neoplastic etiology. Annaly khir gepatol 1997; 2:110-6.
4. Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Лукичев О.Д. Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. Тула 2000; 30.
4. Ivshin V.G., Yakunin A.Yu., Lukichev O.D. Percutaneous diagnostic and biliary draining at obstructive jaundice. Tula 2000; 30.
5. Лапкин К.В., Мальярчук В.И., Иванов В.А. и др. Основные направления в снижении риска при хирургическом лечении билиопанкреатического рака: Материалы Первого Московского международного конгресса хирургов. Москва 1995; 264-6.
5. Lapkin K.V., Malyarchuk V.I., Ivanov V.A., et al., Main directions to decrease risk at surgical treatment of biliopancreatic cancer: Proceedings of the First Moscow international congress of surgeons. Moscow 1995; 264-6.
6. Маады А.С. Обоснование применения эндоскопических способов дренирования желчных путей при злокачественных новообразованиях органов панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
6. Maady A.S. Substantiation of endoscopic ways of biliary drainage at malignant neoplasms of pancreatobiliary zone complicated by obstructive jaundice: Author's abstract. MD degree thesis. Sciences. M., 2002.
7. Хрусталева М.В. Современные эндоскопические транспапиллярные методы лечения механической желтухи. Анналы НИХ РАМН 1997; 6:39-42.
7. Khrustaleva M.V. Modern endoscopic transpapillary methods of treatment of obstructive jaundice. Annals of National Research Center of Surgery, Russian Academy of Medical Science 1997; 6:39-42.
8. Brugge W.R., Lee M.J., Kelsey P.B., et al. The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer. Gastrointest Endosc 1996; 43:561-7.
9. Cotton P.B. Management of malignant bile duct obstruction. J Gastroenterol Hepatol 1990; 1:63-77.
10. De Palma G.D., Pezzullo A., Rega M., et al. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: a prospective study. Gastrointest Endosc 2003; 58:50-3.
11. Giovannini M., Moutardier V., Pesenti C., et al. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. Endoscopy 2001; 33:898-900.
12. Gottumukkala S. Raju Biliary drainage by using stents without a central lumen: a pilot study. Gastrointest Endosc 2006; 63:317-20.
13. Isayama H., Komatsu Y., Tsujino T. A prospective randomised study of «covered» versus «uncovered» diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. Gut 2004; 52:729-34.
14. Itoi T., Itokawa F., Sofuni A., et al. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy for patients with failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography. World J Gastroenterol 2008; 14:6078-82.
15. Iwashita T., Lee J.G., Shinoura S., et al. Endoscopic ultrasound-guided rendezvous for biliary access after failed cannulation. Endoscopy 2012; 44:60-5.
16. Luman W., Cull A., Palmer K.R. Quality of life in patients stented for malignant biliary obstructions. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9:481-4.
17. Mallery S., Matlock J., Freeman M.L. EUS-guided rendezvous drainage of obstructed biliary and pancreatic ducts: report of 6 cases. Gastrointest Endosc 2004; 59:100-7.
18. Matsuda Y., Shimakura Akamatsu T. Factors affecting the patency of stents in malignant biliary obstructions disease: univariate and multivariate analysis. Am J Gastroenterol 1991; 86:843-9.
19. Moss A.A., Trohler D., Parker U.I., et al. A prospective randomised study of placement of metallic and plastic stents for malignant obstruction. Gastrointest Endosc. 2007; 66:112-8.
20. O'Brien S., Hatfield A.R.W., Craig P.I., Williams S.P. A three year follow-up of self-expanding metal stents in the endoscopic palliation of longterm survivors with malignant biliary obstruction. Gut 1995; 36:618-21.
21. Sharma B.C., Kumar R., Agarwal N., Sarin S.K. Endoscopic biliary drainage by nasobiliary drain or by stent placement in patients with acute cholangitis. Endoscopy 2005; 37:439-43.
22. Sherman S., Lehman G., Earle D., et al. Endoscopic palliation of malignant bile duct obstructions: improvement in quality of life. Gastrointest Endosc 1997; 45:417.
23. Tio T.L., et al. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery. Gastrointest Endosc 1996. 102:188-99.
24. Van Berkel A.M., Bruno M.J., Bergman J.J. A prospective randomised study of hydrophilic polymer-coated polyurethane versus polyethylene stents in distal malignant biliary obstruction. Endoscopy 2003; 35:478-82.
25. Wiersema M.J., Sandusky D., Carr R., et al. Endosonography-guided cholangiopancreatography. Gastrointest Endosc 1996; 43:102-6.
26. Yasuda K. (eds.) The handbook of endoscopic endosonography in digestive tract. Blackwell Science Japan; 2000.

Медиаторы межклеточных взаимодействий и гистологические проявления хронической вирусной патологии печени

П. В. Корой, А. В. Ягода, Г. И. Гилязова, И. С. Мухорамова

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

Mediators of intercellular interactions and histological signs of chronic viral liver disease

P. V. Koroy, A. V. Yagoda, G. I. Gilyazova, I. S. Mukhoramova

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

Цель исследования. Установление взаимосвязи медиаторов межклеточных взаимодействий с гистологическими изменениями при хронической вирусной патологии печени.

Материал и методы. У 101 больного хроническими вирусными заболеваниями печени изучено содержание в крови молекул суперсемейства иммуноглобулинов и селектинов. Показатели ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, L-селектина и P-селектина, определяемые методом иммуноферментного анализа, сопоставлялись со значениями индексов гистологической активности по Knodell и фиброза по Desmet, а также с величинами стеатоза печени, оцениваемого по E. M. Brunt.

Результаты. При хроническом вирусном гепатите отмечалось увеличение в крови содержания ICAM-1 и селектинов, тогда как у пациентов с циррозом печени регистрировалось повышение значений всех адгезинов. Концентрация ICAM-1, VCAM-1, E-, L- и P-селектина при хронических вирусных заболеваниях печени увеличивалась с ростом выраженности воспаления и тяжести печеночного фибро-

Aim of investigation. To establish interrelation of intercellular interaction mediators with histological changes at chronic viral liver disease.

Material and methods. Blood contents of immunoglobulins superfamily and selectin molecules was investigated in 101 patients with chronic viral liver diseases. Scores of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and the P-selectin were determined by enzyme-linked immunoassay method and were compared to values of Knodell histological activity index and Desmet fibrosis score as well as to E. M. Brunt hepatic steatosis levels.

Results. At chronic viral hepatitis ICAM-1 and selectins blood contents increase whereas in patients with liver cirrhosis elevation of all adhesin levels was marked. Concentration of ICAM-1, VCAM-1, E-, L- and P-selectin at chronic viral liver diseases was increased along with increase of severity of inflammation and severity of hepatic fibrosis and had positive correlation with *histological activity indexes* (HAI) and liver fibrosis. Positive correlation of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin with degree of liver steatosis was found. Level of immunoglobulin superfamily and selectin molecules were

Ягода Александр Валентинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский ГМУ». Контактная информация: alexander.yagoda@gmail.com; 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, ГБОУ ВПО «Ставропольский ГМУ»

Yagoda Alexander V — MD, PhD, professor, head of the chair of hospital course of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university». Contact information: alexander.yagoda@gmail.com; 355017, Stavropol, Mira street, 310, State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university».

Корой Павел Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский ГМУ». Контактная информация: paule75@yandex.ru; 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, ГБОУ ВПО «Ставропольский ГМУ»

Koroy Pavel V — MD, PhD, professor, chair of hospital course of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university». Contact information: paule75@yandex.ru; 355017, Stavropol, Mira street, 310, State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university».

за и имела позитивную корреляцию с *индексами гистологической активности* (ИГА) и фиброза печени. Установлена прямая связь ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина со степенью печеночного стеатоза. Определены значения молекул суперсемейства иммуноглобулинов и селектинов, которые характеризовались достаточной точностью в обнаружении ИГА более 8 баллов и выявлении умеренного/тяжелого фиброза.

Выводы. Ассоциация морфологических проявлений с медиаторами межклеточных взаимодействий свидетельствует о их важной роли в формировании и прогрессировании хронической вирусной патологии печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз печени, гистологическая активность, фиброз, молекулы суперсемейства иммуноглобулинов, селектины.

Воспалительный процесс в печени, связанный с хронической вирусной инфекцией, сопровождается избыточной продукцией молекул внеклеточного матрикса, снижением экспрессии тканевых металлопротеиназ и повышением синтеза их ингибиторов, что приводит к прогрессированию печеночного фиброза и формированию цирроза, а также к нарушению взаимосвязи между метаболизмом гепатоцитов и состоянием сосудистого русла печени [7, 21].

В формировании воспалительных и иммунных реакций определяющую роль играет взаимодействие лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия, согласованность которого обусловлена в том числе функционированием молекул адгезии. Селектины ответственны за роллинг лейкоцитов по поверхности активированных эндотелиоцитов, пролонгирование контакта с сосудистой стенкой и увеличение влияния хемокинов на клетки. Активация и миграция остановленных лейкоцитов невозможны без образования прочных связей между ними и клетками эндотелия при участии интегринов и молекул суперсемейства иммуноглобулинов [25].

Взаимодействие лейкоцитов и синусоидальных клеток вовлечено в патогенез печеночного повреждения, а медиаторы межклеточных взаимодействий играют в этих реакциях ключевую роль. Так, в модели эндотоксин-индуцированного повреждения печени увеличение экспрессии *молекулы межклеточной адгезии 1-го типа* (ICAM-1) и *молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа* (VCAM-1) на синусоидальных клетках усиливало нейтрофильную инфильтрацию синусоидов, тогда как конканавалин-индуцированный гепатит на фоне дефицита ICAM-1 или L-селектина, наоборот, характеризовался минимальной выраженностью некрозов печени, низкой активностью aminotransferаз и падением экспрессии *мРНК фактора некроза опухоли α* (ФНО- α) [8].

characterized by sufficient accuracy in detection of HAI over 8 points and detection of moderate/severe degree of fibrosis.

Conclusions. Association of morphological signs with mediators of intercellular interactions indicates their important role in development and progression of chronic viral liver disease.

Key words: chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, histological activity, fibrosis, molecules of immunoglobulin superfamily, selectins.

При умеренных и тяжелых морфологических проявлениях *хронического вирусного гепатита* (ХВГ) определялись сравнительно более высокие плазменные и тканевые значения ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина и Р-селектина, позитивно коррелирующие со степенью гистологической активности [4–6, 23, 24]. Прогрессирование фиброза печени на фоне вирусной инфекции сопровождалось ростом концентрации вышеуказанных молекул адгезии в крови и наличием прямой взаимосвязи со стадией гепатита [2, 5, 6]. Существует противоположная точка зрения — об отсутствии у больных ХВГ взаимосвязи сыровоточных уровней VCAM-1 [4, 9], тромбоцитарной экспрессии и плазменной концентрации Р-селектина [17] с тяжестью воспаления и выраженностью фиброза.

Таким образом, селектины и суперсемейство иммуноглобулинов могут быть вовлечены в процесс формирования воспалительного ответа и фиброза печени. Однако сопряженность молекул адгезии с гистологической активностью и стадией заболевания не уточнена, не оценена возможность их использования в качестве неинвазивных маркеров морфологической активности и печеночного фиброза.

Цель исследования состояла в установлении взаимосвязи медиаторов межклеточных взаимодействий с гистологическими изменениями в печени при хронической вирусной патологии.

Материал и методы исследования

Обследованы 80 больных хроническим вирусным гепатитом и 21 пациент с циррозом печени преимущественно С-вирусной этиологии в возрасте от 18 до 56 лет (62 мужчины, 39 женщин). Контрольную группу составили 54 практически здоровых человека от 22 до 55 лет. *Индекс*

гистологической активности (ИГА) по Knodell у больных хроническим гепатитом был равен $7,20 \pm 0,41$ балла, индекс фиброза по Desmet — $1,59 \pm 0,10$ балла. В группе цирроза печени эти показатели составили $9,81 \pm 0,65$ и $3,76 \pm 0,09$ балла соответственно. Стеатоз печени, оцениваемый по E. M. Brunt, был обнаружен у 63,4% пациентов; жировая инфильтрация печени чаще была минимальной степени (у 64,0% больных).

Сывороточное содержание ICAM-1 и VCAM-1 и плазменные уровни селектинов E, P и L исследовали методом ИФА с помощью наборов «Bender MedSystems GmbH» (Австрия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Результаты были статистически обработаны. Количественные признаки, характеризующиеся ненормальным распределением, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (Q1–Q3). Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали критерии Крускала–Уоллиса с вычислением критерия множественных сравнений Данна. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средней $\pm$ стандартная ошибка средней. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали также однофакторный дисперсионный анализ (критерий Ньюмена–Кейлса). Вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана (r_s). Для оценки предикторной роли признака вычисляли *отношение шансов* (ОШ) с определением 95% доверительного интервала. Диагностическую значимость признаков характеризовали чувствительностью (Se), специфичностью (Sp), положительной (PPV) и отрицательной предсказательной ценностью (NPV), точностью (Ac), которые выражали в процентах. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом университета.

Результаты исследования и их обсуждение

При хронической вирусной патологии печени установлено увеличение содержания в крови большинства изучаемых показателей (за исключением сывороточной концентрации VCAM-1 — нормальной при хроническом гепатите) с достоверно более высокими значениями молекул суперсемейства иммуноглобулинов, а также E- и P-селектинов в случаях цирроза печени.

Уровни ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектинов возрастали, а показатели L-селектина, наоборот, снижались при увеличении жировой инфильтрации печени и достигали крайних значений в случаях стеатоза 2-й степени, достоверно отличаясь при этом от соответствующих величин у пациентов с минимальным стеатозом или его отсутствием. Выявлена положительная корреляция между ICAM-1, VCAM-1 и E-селектином, с одной стороны, и степенью печеночного стеатоза, с другой ($r_s=0,68$; $r_s=0,36$; $r_s=0,31$; $p < 0,05$).

При умеренной и высокой гистологической активности хронического гепатита концентрации молекул суперсемейства иммуноглобулинов и селектинов в крови характеризовались как повышенные будучи выше соответствующих показателей у пациентов с минимальной морфологической активностью процесса. У больных, имеющих ИГА ≤ 8 баллов, также отмечалось увеличение медиаторов межклеточных взаимодействий, исключая нормальные сывороточные уровни VCAM-1 (табл. 1). Корреляция ICAM-1, E-, L- и P-селектинов с выраженностью воспалительных изменений в печени носила положительный характер ($r_s=0,48$; $r_s=0,33$; $r_s=0,39$; $r_s=0,24$; $p < 0,05$).

Показатели ICAM-1, превышающие 462,0 нг/мл — ОШ 6,2 (1,8–21,9), VCAM-1 более 1900 нг/мл — ОШ 7,5 (1,9–29,9), E-селектина выше 90 нг/мл — ОШ 11,5 (3,1–42,4), L-селектина более 5,52 мкг/мл — ОШ 39,7 (5,1–308,7) и значения P-селектина не ниже 33 нг/мл — ОШ 82,1

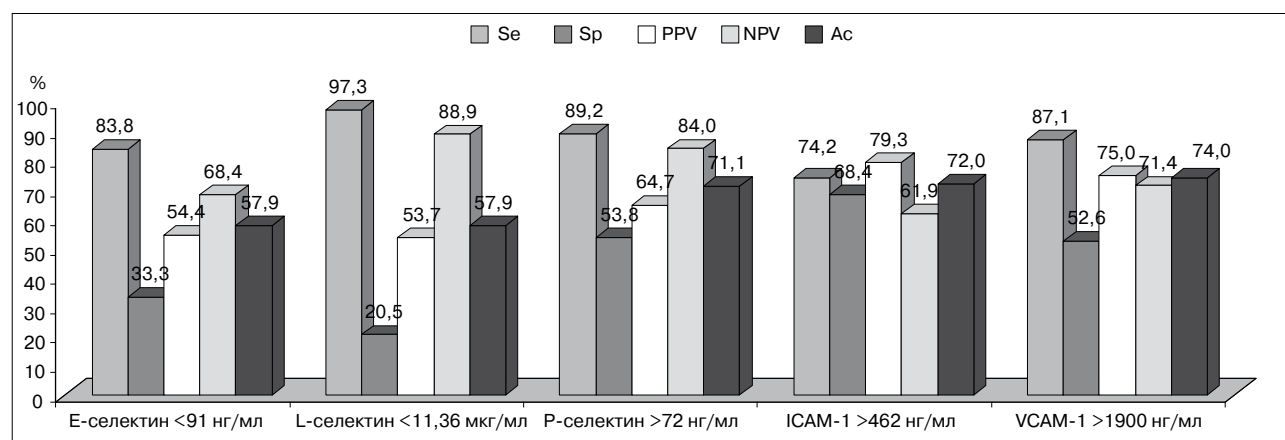


Рис. 1. Диагностическая значимость молекул адгезии в идентификации индекса гистологической активности более 8 баллов у больных хроническими вирусными заболеваниями печени

Таблица 1

Сопряженность молекул адгезии с выраженностью воспалительного компонента при хронических вирусных заболеваниях печени

Изучаемые показатели	Группы обследованных		
	Здоровые	Больные	
		ИГА ≤8 баллов	ИГА >8 баллов
ICAM-1, нг/мл	<i>n</i> =16 257,5 (150–338)	<i>n</i> =19 360 (299–421)*	<i>n</i> =31 626 (421–790)*/**
VCAM-1, нг/мл	<i>n</i> =16 2500 (1625–3425)	<i>n</i> =19 1850 (1100–3700)	<i>n</i> =31 3700 (2148–5600)*/**
Е-селектин, нг/мл	<i>n</i> =54 38,76±1,74	<i>n</i> =54 68,78±2,67*	<i>n</i> =47 84,53±5,57**
Л-селектин, мкг/мл	<i>n</i> =54 4,41±0,19	<i>n</i> =54 6,28±0,31*	<i>n</i> =47 9,69±0,56**
Р-селектин, нг/мл	<i>n</i> =54 39,39±1,52	<i>n</i> =54 63,56±6,90*	<i>n</i> =47 95,77±7,66**

p*<0,05 по сравнению со здоровыми; *p*<0,05 по сравнению с ИГА ≤8 баллов.

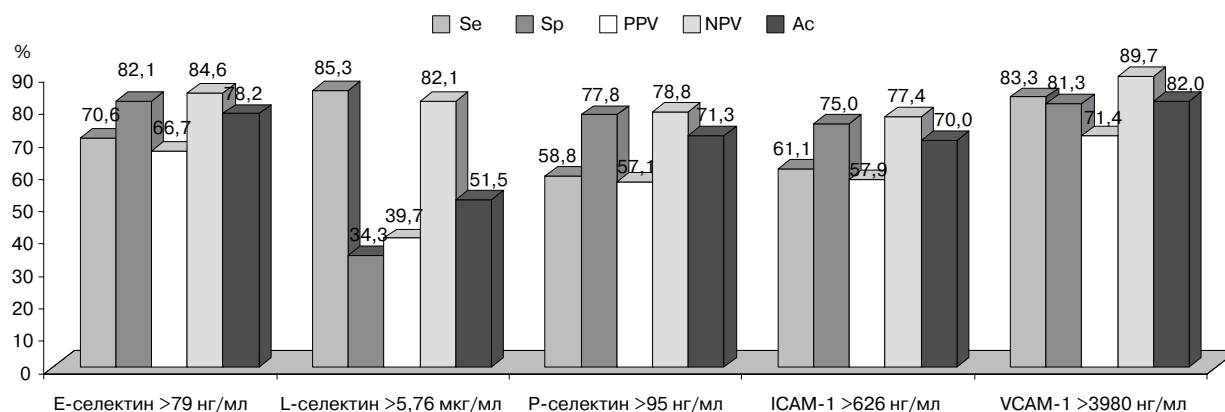


Рис. 2. Диагностическая значимость молекул адгезии в идентификации тяжелого фиброза/цирроза у больных хроническими вирусными заболеваниями печени

(4,8–1400,4) были сопряжены с высокой вероятностью констатации ИГА, превышающего 8 баллов, и характеризовались умеренной точностью в его выявлении (рис. 1).

Содержание всех адгезинов в крови, увеличиваясь с ростом фиброгических изменений в печени, достигало максимальных величин при индексе фиброза 3–4 балла. При этом уровне фиброза сывороточное содержание VCAM-1, плазменные концентрации Е- и Р-селектинов были достоверно выше, чем у больных ХВГ с индексом Десмета 0–1 и 2 балла. Величины Л-селектина при тяжелом фиброзе/циррозе также отличались от соответствующих показателей у больных ХВГ с фиброзом 0–1 балл. В случаях отсутствия/минимального или умеренного фиброза печени значения ICAM-1 и селектинов в крови были повышенными, а VCAM-1 — нормальными (табл. 2). Выявлены положительные корреляции ICAM-1, VCAM-1, Е-, Л- и Р-селектина с индексом фиброза ($r_s=0,33$; $r_s=0,60$; $r_s=0,37$; $r_s=0,21$; $r_s=0,24$; $p<0,05$).

Больные с показателями ICAM-1, превышающими 626,0 нг/мл — ОШ 4,7 (1,4–16,3), VCAM-1 более 3980 нг/мл — ОШ 21,7 (4,7–99,5), Е-селектина выше 79 нг/мл — ОШ 11,0 (4,2–28,9) и Р-селектина не ниже 95 нг/мл — ОШ 5,0 (2,0–12,1) имели высокий риск попадания в группу тяжелого фиброза/цирроза. Значения VCAM-1 более 3980 нг/мл характеризовались высокой диагностической точностью в идентификации фиброза III–IV стадии, тогда как предсказательная точность показателей ICAM-1, Е- и Р-селектинов была в этом случае несколько ниже (рис. 2).

Таким образом, установлена взаимосвязь молекул адгезии с гистологическими изменениями при хронической вирусной патологии печени. Результаты вполне ожидаемы с учетом их роли в процессах печеночного воспаления, регенерации и фиброза [4, 8, 19].

Воспалительный процесс представляет собой каскад взаимодействий между иммунными и сосудистыми клетками, который зависит от функционирования эндотелиоцитов, создающих барьер

Таблица 2

Взаимосвязь молекул адгезии с печеночным фиброзом при хронической вирусной патологии печени

Изучаемые показатели	Группы обследованных			
	Здоровые	Больные		
		F 0–I стадия	F II стадия	F III–IV стадия
ICAM-1, нг/мл	n=16 257,5 (150–338)	n=15 421 (362–500)*	n=17 462 (327,5–601,5)*	n=18 655 (355–950)*
VCAM-1, нг/мл	n=16 2500 (1625–3425)	n=15 2050 (950–2500)	n=17 2550 (1700–3100)	n=18 5825 (4500–11250)*/**/***
Е-селектин, нг/мл	n=54 38,76±1,74	n=37 63,65±2,97*	n=30 69,53±4,72*	n=34 95,47±6,19*/**/***
L-селектин, мкг/мл	n=54 4,41±0,19	n=37 6,74±0,40*	n=30 8,03±0,60*	n=34 8,95±0,75*/**
P-селектин, нг/мл	n=54 39,39±1,52	n=37 71,92±9,39*	n=30 62,50±7,95*	n=34 99,91±9,06*/**/***

*p<0,05 по сравнению со здоровыми; **p<0,05 по сравнению с F 0–I; ***p<0,05 по сравнению с F II.

между кровью и тканями, «очищающих» синусоиды от провоспалительных субстанций и продуцирующих модуляторы иммунновоспалительных реакций. Помимо вовлеченности в гомеостатические механизмы эндотелий участвует в формировании адекватного иммунного ответа. Появление Е-селектина на поверхности активированных клеток в ходе воспалительной реакции обеспечивает их кооперацию с лейкоцитами. Наличие генетических дефектов Е-селектина или его блокирование моноклональными антителами на фоне конканавалин-индуцированного гепатита нарушает адгезию лимфоцитов к печеночным венам и синусоидам и способствует уменьшению лейкоцитарной инфильтрации, препятствуя повреждению печеночной ткани [16].

Повышенная экспрессия Р-селектина на активированных тромбоцитах обеспечивает адгезию лейкоцитов, приводя к реципрокной клеточной активации, что облегчает взаимодействие с сосудистой стенкой и процессы миграции [3, 18, 26]. Формирование реперфузионной и эндотоксин-опосредованной миграции лейкоцитов и повреждение печени во многом определялись эффектами медиатора [11]. Дефицит Р-селектина или блокада его рецепторов снижали адгезию лейкоцитов к синусоидам, уменьшали апоптоз и активность печеночных ферментов, улучшали синусоидальную перфузию в случаях липополисахарид- и конканавалин-индуцированного гепатита [10, 15, 16, 27].

Роль ICAM-1 в процессах воспалительного повреждения печени отчасти связана с ее лигандом — антигеном функции лимфоцитов 1-го типа (LFA-1). При дефиците LFA-1 у мышей с эндотоксин-индуцированным повреждением печени наблюдались снижение адгезии лейкоцитов, уменьшение апоптоза, падение активности печеночных ферментов, сочетающиеся с улучшением синусоидальной перфузии [12]. Участие

VCAM-1 в развитии воспаления подтверждается способностью при использовании моноклональных антител к медиатору ингибировать инфильтрацию печени лейкоцитами на фоне конканавалин-индуцированного гепатита. Однако, несмотря на снижение конканавалин-индуцированной цитотоксичности *in vitro* и *in vivo* при введении антител к ICAM-1/LFA-1, она не изменялась на фоне применения антител к VCAM-1 [8].

Фиброз обычно манифестирует вслед за развитием воспалительного процесса в печени. Важные для синтеза коллагена и активации металлопротеиназ взаимодействия рецепторов звездчатых клеток с белками внеклеточного матрикса регулируются молекулами адгезии. Вовлеченность VCAM-1 в фиброгенез может быть связана со стимуляцией продукции соединительнотканного ростового фактора. Кроме того, в результате эффектов медиатора активированные в пространстве Диссе эндотелиоциты способствуют формированию патологической базальной мембраны синусоидов [4]. Прослежена корреляция VCAM-1 и проколлаген-III-пропептида, являющегося маркером прогрессирования фиброза [9].

Влияние VCAM-1, ICAM-1 и Е-селектина на процессы фиброгенеза в печени может быть связано также с активирующим действием ФНО-α. В модели цирроза печени, вызванного четыреххлористым углеродом и леченного талидомидом, было показано снижение печеночной экспрессии белка и мРНК молекул адгезии, сопряженное с уменьшением экспрессии белка и мРНК ФНО-α и ядерного фактора-κВ. Эти изменения сопровождалось снижением активности фиброза печени [13, 14, 19].

Потенциальным триггером ремоделирования печеночной ткани при ХВГ является активация тромбоцитов в системе внутриспеченочных вен, так как выделяемые из α-гранул ростовые фак-

торы и тромбин стимулируют пролиферацию фибробластов и фиброз печени [7], подтверждением чему служат подъем плазменных уровней β -тромбоглобулина и снижение количества циркулирующих тромбоцитов, сопряженные с усилением морфологических изменений в печени [1]. В этом контексте Р-селектин как маркер активации тромбоцитов ассоциировался не только с тяжестью лейкоцитарной инфильтрации печеночной ткани, но и с развитием фиброза [24].

Надежная оценка показателей активности печеночного воспаления и фиброза при ХВГ является важной клинической задачей. Биопсия остается «золотым стандартом» для определения стадии фиброза печени, однако связана с возможностью потенциально угрожающих жизни осложнений, а точность гистологической оценки фиброза подвергается сомнению [20, 22].

Для совершенствования методов неинвазивной диагностики заболевания нами были определены значения ICAM-1, VCAM-1, Е-, L- и Р-селектинов, которые характеризовались достаточной диагностической точностью в обнаружении высокой гистологической активности воспалительного процесса и умеренного/тяжелого фиброза. Показатели ICAM-1 более 462,0 нг/мл, VCAM-1 выше 1900 нг/мл, Е-селектина более 90 нг/мл, L-селектина, превышающие 5,52 мкг/мл, и Р-селектина не менее 33 нг/мл были сопряжены с 6-, 8-, 12-, 40- и 82-кратным возрастанием риска обнаружения ИГА более 8 баллов. Значения ICAM-1, превышающие 626,0 нг/мл, VCAM-1

более 3980 нг/мл, Е-селектина выше 79 нг/мл и Р-селектина не менее 95 нг/мл увеличивали шанс выявления умеренного/тяжелого фиброза в 5, 22, 11 и 5 раз соответственно.

Очевидно, что определение профиля медиаторов межклеточных взаимодействий у больных с хронической вирусной патологией печени позволяет не только констатировать выраженность морфологических изменений, но и стратифицировать пациентов по группам с различной гистологической активностью воспаления печени и фибротическими изменениями, что имеет важное значение для дифференциальной диагностики, лечения и оценки прогноза.

Выводы

1. При хронической вирусной патологии печени отмечается увеличение концентрации в крови селектинов и показателей суперсемейства иммуноглобулинов, ассоциированное с морфологическими проявлениями и более выраженное в случаях цирроза печени.

2. Содержание молекул адгезии в крови при хронических вирусных заболеваниях печени увеличивается с ростом выраженности воспаления и тяжести фиброза и может быть использовано для стратификации больных с целью выделения категорий высокого риска формирования цирроза.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации № МД-934.2012.7.

Список литературы

1. Ягода А.В., Корой П.В. Функциональная активность тромбоцитов и печеночный фиброз при хронической вирусной патологии печени. Возможности неинвазивной диагностики. Экспер клин гастроэнтерол 2006; 5:73-6.
1. Yagoda A.V., Koroy P.V. Functional activity of platelets and hepatic fibrosis at chronic viral liver disease. Options of non-invasive diagnostics. Eksper klin gastroenterol 2006; 5:73-6.
2. Abdallah N., Morsi M., Hamed N., Abdel Aziz H. Evaluation of prognostic value of cell adhesion molecules in chronic hepatitis C therapy. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis 2010; 16(3):442-8.
3. Abou-Saleh H., Theoret J.F., Yacoub D., Merhi Y. Neutrophil P-selectin-glycoprotein-ligand-1 binding to platelet P-selectin enhances metalloproteinase 2 secretion and platelet-neutrophil aggregation. Thromb Haemost 2005; 94:1230-5.
4. Bruno C.M., Sciacca C., Cilio D., et al. Circulating adhesion molecules in patients with virus-related chronic diseases of the liver. World J Gastroenterol 2005; 11(29):4566-9.
5. De Castro I.F., Micheloud D., Berenguer J., et al. Hepatitis C virus infection is associated with endothelial dysfunction in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. AIDS 2010; 24(13):2059-67.
6. El-Shazly M., Yehia Aly N., El-Shimi I., et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in sera of patients with chronic hepatitis C. Bull Alexandria Faculty Med 2007; 43(4):25-31.
7. Iredale J.P. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. J Clin Invest 2007; 117:539-48.
8. Kawasuji A., Hasegawa M., Horikawa M., et al. L-selectin and intercellular adhesion molecule-1 regulate the development of Concanavalin A-induced liver injury. J Leukoc Biol 2006; 79(4):696-705.
9. Kukla M., Zwirska-Korczala K., Gabriel A., et al. Soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1: role in pathogenesis and diagnosis of chronic hepatitis C and association with response to antiviral therapy. Therap Adv Gastroenterol 2009; 2(2):79-90.
10. Laschke M.W., Dold S., Menger M.D., et al. Platelet-dependent accumulation of leukocytes in sinusoids mediates hepatocellular damage in bile duct ligation-induced cholestasis. Br J Pharmacol 2008; 153:148-56.
11. Laschke M., Menger M.D., Wang Y., et al. Sepsis-associated cholestasis is critically dependent on P-selectin-dependent leukocyte recruitment in mice. Am J Physiol Gastroenterol Hepatol Physiol 2007; 292:1396-402.
12. Li X., Klintman D., Weitz-Schmidt G., et al. Lymphocyte function antigen-1 mediates leukocyte adhesion and subsequent liver damage in endotoxemic mice. Br J Pharmacol 2004; 141(4):709-16.
13. Lv P., Luo H.S., Zhou X.P., et al. Reversal effect of thalidomide on established hepatic cirrhosis in rats via inhibition of nuclear factor-kappaB/inhibitor of nuclear factor-kappaB pathway. Arch Med Res 2007; 38(1):15-27.

14. *Lv P., Luo H.S., Zhou X.P., et al.* Thalidomide prevents rat liver cirrhosis via inhibition of oxidative stress. *Pathol Res Pract* 2006; 202(11):777-88.
15. *March S., Garsia-Pagan J.C., Massaguer A., et al.* P-selectin mediates leukocyte rolling in concanavalin-A-induced hepatitis. *Liver Int* 2005; 25(5):1053-60.
16. *Massaguer A., Perez-Del-Pulgar S., Engel P., et al.* Concanavalin-A-induced liver injury is severely impaired in mice deficient in P-selectin. *J Leukoc Biol* 2002; 72(2):262-70.
17. *Panasiuk A., Prokopowicz D., Panasiuk B.* Monocyte chemotactic protein-1 and soluble adhesion molecules as possible prognostic markers of the efficacy of antiviral treatment in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2004; 10(24):3639-42.
18. *Panasiuk A., Zak J., Kasprzycka E., et al.* Blood platelet and monocyte activations and relation to stages of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(18):2754-8.
19. *Paul S.C., Lv P., Xiao Y., et al.* Thalidomide in rat liver cirrhosis: blockade of tumor necrosis factor-alpha via inhibition of degradation of an inhibitor of nuclear factor-kappaB. *Pathobiology* 2006; 73(2):82-92.
20. *Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S.* Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005; 42:22-36.
21. *Pinzani M., Rombouts K.* Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis* 2004; 36(4):231-42.
22. *Pockros P.J.* Noninvasive markers of fibrosis in chronic hepatitis patients. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(6):461-3.
23. *Rui-dan Z., Ya-yong S., Yan-hui L., et al.* Alteration of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in the liver and serum level of HBV DNA in chronic hepatitis B patients after interferon treatment. *African J Microbiol Res* 2011; 5(10):1211-4.
24. *Tacke F., Schoffski P., Trautwein C., et al.* Plasma P-selectin levels are elevated in patients with chronic liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(4):319-25.
25. *Vestweber D.* Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium. *Immunol Rev* 2007; 218:178-96.
26. *Von Hundelshausen P., Weber C.* Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res* 2007; 100:27-40.
27. *Yu Z., Otsuka H., Yamaguchi K., et al.* Roles of platelets and macrophages in the protective effects of lipopolysaccharide against concanavalin A-induced murine hepatitis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812(9):1069-79.

Применение современных схем лечения больных хроническим гепатитом В в повседневной клинической практике

М. В. Маевская, М. А. Морозова, Ш. А. Ондос, В. Т. Ивашкин

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

Modern modes of chronic hepatitis B treatment in daily clinical practice

M. V. Mayevskaya, M. A. Morozova, S. A. Ondos, V. T. Ivashkin

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

Цель обзора и клинического наблюдения.

Акцентировать внимание практикующих врачей на современных стандартах противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита В (ХГВ) и возможных ошибках при определении лечебной тактики у таких больных.

Основные положения. Хронический гепатит В по сей день остается одной из наиболее актуальных проблем гепатологии. Основной целью лечения служит улучшение качества жизни пациентов и прогноза заболевания, чего можно добиться при стойком подавлении репликации вируса. Современные схемы ПВТ представлены несколькими вариантами: лечение с ограниченным сроком при помощи интерферона альфа или аналогов нуклеотидов/нуклеозидов и длительное лечение аналогами нуклеотидов/нуклеозидов. При этом основным фактором, снижающим эффективность ПВТ аналогами нуклеотидов/нуклеозидов, является развитие резистентности вируса. При применении пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) резистентность не возникает, однако высока частота развития нежелательных явлений. Также следует отметить невысокий уровень вирусологического ответа при лечении ПЭГ-ИФН.

В настоящее время разработаны подробные международные и российские рекомендации по ведению пациентов с хроническим гепатитом В.

The aim of review and clinical case. To bring modern standards of *antiviral therapy* (AVT) of *chronic hepatitis B* (CHB) and possible mistakes at assessment of medical tactics to focus of general practitioners.

Summary. Chronic hepatitis B still remains one of the most actual problems in hepatology. The main aim of treatment is improvement of patients quality of life and prognosis of disease that can be achieved at permanent suppression of virus replication. The modern modes of AVT have several variants: treatment for the limited term by interferon-alpha or nucleotides/nucleosides analogues and long-term treatment by nucleotides/nucleosides analogues. The major factor decreasing nucleotides/nucleosides AVT efficacy is virus resistance development. At application of *pegylated interferon* (PEG-IFN) resistance does not develop, however frequency of adverse events is high. The low level of virologic response at of PEG-IFN treatment should be mentioned as well.

Nowadays detailed international and Russian guidelines on with chronic hepatitis B patient management are developed. Despite of them general practitioners quite often experience difficulties at choice of medical approach.

This article reviews in brief up-to-date modes of CHB treatment, clinical case demonstrating the basic AVT stages is presented: decision-making on its onset,

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, Москва, Трубецкая 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.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, bld. 2

Несмотря на это практикующие врачи нередко испытывают затруднения при выборе лечебной тактики.

В статье приведен краткий обзор современных схем лечения ХГВ, представлено клиническое наблюдение, на примере которого рассмотрены основные этапы ПБТ: принятие решения о ее начале, мониторинг пациента в процессе лечения, правила выбора и смены противовирусных препаратов, критерии эффективности терапии и основания для ее прекращения.

Заключение. Адекватный выбор препарата при определении тактики противовирусного лечения позволяет эффективно подавлять репликацию вируса, снижает риск развития резистентности и частоту побочных эффектов, в то время как несоблюдение международных стандартов может приводить к фатальному исходу. Приведенное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует возможные ошибки при ведении пациентов с хроническим гепатитом В и их последствия.

Ключевые слова: хронический гепатит В, противовирусная терапия, аналоги нуклеотидов/нуклеозидов.

Хронический гепатит В (ХГВ) — хроническое заболевание печени, продолжающееся более 6 месяцев, в основе которого лежит инфицирование и поражение печени *вирусом гепатита В* (HBV), морфологически проявляющееся воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести [2].

Как известно, последствиями длительно текущей инфекции вирусом гепатита В является развитие *цирроза печени* (ЦП), его осложнений, печеночной недостаточности и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК). По имеющимся статистическим данным после установления диагноза частота развития ЦП в течение ближайших 5 лет составляет от 8 до 20%, его декомпенсации в последующие 5 лет — 20%, а вероятность выживаемости больного компенсированным циррозом в течение 5 лет достигает 80–86%. У пациентов с декомпенсированным ЦП прогноз выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен (14–35%). Ежегодная заболеваемость ГЦК у больных с установленным диагнозом цирроза в исходе ХГВ составляет 2–5% и различается в ряде географических регионов [2, 3]. Таким образом, хронический гепатит В признан во всем мире существенной как экономической, так и социальной проблемой.

Идеальной целью терапии любого инфекционного заболевания служит полная эрадикация инфекционного агента. Однако в случае ХГВ таких результатов добиться невозможно в связи с присутствием в ядрах гепатоцитов ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК (ccc DNA) вируса, что лежит в основе реактивации последнего. На практике целью лечения заболевания служит стой-

кое подавление репликации вируса, т.е. достижение неопределяемого уровня DNA HBV. При этом отсутствие репликативной активности ассоциировано с улучшением гистологической картины и нормализацией биохимических показателей, что предупреждает развитие цирроза, печеночной недостаточности и ГЦК, следовательно, улучшает качество жизни и прогноз [3]. Кроме того, поддержание неопределяемого уровня DNA HBV способствует снижению частоты появления резистентных штаммов вируса [3].

Conclusion. The adequate choice of drug at definition of antiviral treatment approach allows to suppress virus replication effectively, reduces risk of resistance development and rate of side effects while violation of international standards can result in fatal outcome. The presented clinical case evidently shows possible mistakes at chronic hepatitis B patient management and their consequences.

Key words: chronic hepatitis B, antiviral therapy, nucleotides/nucleosides analogues.

кое подавление репликации вируса, т.е. достижение неопределяемого уровня DNA HBV. При этом отсутствие репликативной активности ассоциировано с улучшением гистологической картины и нормализацией биохимических показателей, что предупреждает развитие цирроза, печеночной недостаточности и ГЦК, следовательно, улучшает качество жизни и прогноз [3]. Кроме того, поддержание неопределяемого уровня DNA HBV способствует снижению частоты появления резистентных штаммов вируса [3].

Оптимальной конечной точкой при лечении хронического гепатита В служит сероконверсия HBsAg в анти-HBs либо исчезновение HBsAg, что сопровождается значительным улучшением прогноза для пациента. Но на практике эта цель достигается редко [2, 3].

Решение о начале *противовирусной терапии* (ПБТ) должно быть взвешенным и основываться на следующих критериях: уровень DNA HBV, активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и тяжесть поражения печени. Необходимо также учитывать возраст и общее состояние пациента, сопутствующие заболевания, наследственность по ГЦК, внепеченочные проявления гепатита, риск прогрессирования и развития осложнений, эффективность и безопасность выбранного препарата, вероятность развития резистентности вируса [2, 3, 7].

В соответствии с современными рекомендациями показаниями к лечению служат: повышение значений АлАТ относительно верхней границы нормы, количество DNA HBV >2000 МЕ/мл, степень гистологической активности или фиброза более 1 балла по шкале METAVIR. В том случае

если больному показано противовирусное лечение в связи с высоким уровнем вирусной нагрузки и гистологической активности, то оно может быть начато при нормальных величинах АлАТ. Пациентам с ЦП противовирусная терапия назначается независимо от уровня DNA HBV и активности АлАТ [2, 3]. При декомпенсации функции печени у больных с циррозом требуется немедленно начать лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов [2].

В настоящее время при хроническом гепатите В могут применяться препараты двух классов: интерферон альфа (стандартный или пегилированный) и аналоги нуклеотидов/нуклеозидов.

Интерферон α (ИФН- α) используется в течение ограниченного времени — 48 нед у пациентов, имеющих предпосылки ответа на лечение: отсутствие цирроза, высокий уровень АлАТ (более 2–5 норм), низкая вирусная нагрузка (менее 2×10^8), генотип вируса и высокая активность гепатита по данным биопсии [3].

Чаще применяется *пегилированный интерферон α* (ПЭГ-ИФН- α) ввиду более комфортного режима дозирования — препарат вводят подкожно один раз в неделю [2, 3].

Основными теоретическими преимуществами ИФН- α является отсутствие резистентности и возможность иммуноопосредованного контроля инфекции с вероятностью достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) вне лечения, а также шанс потери HBsAg у лиц, достигших и поддерживающих неопределяемый уровень DNA HBV. По данным исследований, при лечении ПЭГ-ИФН частота сероконверсии в анти-HBe у HBeAg-положительных пациентов составляла около 30%, исчезновения HBsAg через 12 мес 3–7%. У HBeAg-негативных пациентов частота УВО составила около 20% спустя 6 мес после 12-месячной терапии ПЭГ-ИФН. После 12 мес лечения HBsAg исчезли у 3% больных, получавших ПЭГ-ИФН- α -2a (через 6 мес после завершения терапии), частота их исчезновения возрастает до 9% спустя 3 года и до 12% через 5 лет после прекращения терапии ПЭГ-ИФН- α -2a [3].

Большой спектр противопоказаний и нежелательных явлений на фоне терапии ИФН- α заметно ограничивает его применение. Противопоказаниями служат наличие декомпенсации функции печени (лабораторные критерии: уровень альбумина <35 г/дл, общего билирубина >35 мкмоль/л, протромбиновый индекс $<70\%$), выраженные психические нарушения, тяжелые заболевания сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, беременность. Из нежелательных явлений наиболее часто отмечаются: появление через несколько часов после введения препарата гриппоподобного синдрома (лихорадка, озноб, головная боль, миалгии), слабость, анорексия, выпадение волос; со стороны системы кроветворения — лейко-

пения, тромбоцитопения; в числе психических расстройств — тревога, депрессия, раздражительность, в ряде случаев попытки суицида; наблюдается нарушение функции щитовидной железы (как гипо-, так и гипертиреоз) [7].

В настоящее время в России аналоги нуклеотидов/нуклеозидов представлены следующими препаратами: ламивудин, энтекавир, телбивудин, тенофовир. Преимуществами аналогов нуклеозидов/нуклеотидов являются выраженное противовирусное действие (авиремия регистрируется в течение года в 65–80% случаев), удобный режим дозирования и низкая частота нежелательных явлений.

В исследованиях у HBeAg-положительных пациентов через 12 мес лечения аналогами нуклеотидов/нуклеозидов частота сероконверсии в анти-HBe составляла около 20%; данный показатель возрастает при длительной терапии. Важно, что вирусологическая ремиссия при приеме энтекавира и тенофовира может поддерживаться на уровне свыше 90% в течение 3 лет и более при соблюдении рекомендованного режима их применения [3, 5].

К недостаткам препаратов этой группы относят быстрый рецидив после отмены (что в большинстве случаев лежит в основе неопределенно длительного периода терапии), возможность развития резистентности к лечению (минимальный риск при приеме энтекавира и тенофовира) [2].

Условно схемы применения аналогов нуклеотидов/нуклеозидов разделяют на лечение с ограниченным сроком и долгосрочную терапию. Лечение с ограниченным сроком возможно у HBeAg-положительных пациентов при условии сероконверсии в анти-HBe в процессе терапии. При наступлении сероконверсии требуется консолидирующая терапия продолжительностью 12 мес. У таких больных предполагаемый УВО составляет 40–80% [2]. Таким образом, на старте лечения его длительность предсказать невозможно, поскольку время наступления сероконверсии в анти-HBe не известно.

HBeAg-положительные пациенты без сероконверсии в анти-HBe на фоне терапии и HBeAg-негативные должны принимать аналоги нуклеотидов/нуклеозидов в течение неопределенно длительного времени (годы). Прекращение их приема возможно только при потере HBsAg или сероконверсии в анти-HBs. Больным с циррозом печени независимо от их HBeAg-статуса или достижения сероконверсии в анти-HBe рекомендуется длительная терапия [2, 3].

Клиническое наблюдение

Ниже приводится анализ клинического наблюдения пациента С., 41 года, с целью акцентировать внимание практикующих врачей на часто

встречающихся ошибках при лечении хронического гепатита В.

В соответствии с данными предоставленной медицинской документации в 2008 г. при обращении за медицинской помощью по поводу травмы у больного впервые в жизни были обнаружены маркёры вируса гепатита В, диагностирован хронический гепатит В (HBeAg позитивный) с высокой вирусной нагрузкой — $12 \log_{10} (1,39 \times 10^{12} \text{ МЕ/мл})$, высокой биохимической активностью заболевания — АлАТ 4 нормы, *аспартатаминотрансфераза* (АсАТ) — 3 нормы. Путь и сроки инфицирования не известны.

В августе 2008 г. начато лечение ламивудином (100 мг/сут). На фоне терапии зафиксированы снижение вирусной нагрузки, нормализация АлАТ, АсАТ. Спустя год от начала лечения наблюдалось повышение уровня вирусной нагрузки, возросла активность АлАТ и АсАТ. Противовирусное лечение было прервано.

Через 6 мес пациенту был назначен энтекавир в дозе 1 мг/сут. В ходе терапии отмечено выраженное снижение вирусной нагрузки — на $5 \log_{10}$ ($2,5 \times 10^7 \text{ МЕ/мл}$ до $6,2 \times 10^2 \text{ МЕ/мл}$), сохранился HBeAg. Отсутствие сероконверсии по HBeAg и сохраняющаяся репликация вируса признаны лечащими врачами основанием для отмены энтекавира на 36 нед.

В январе 2011 г. была начата терапия ПЭГ-ИФН- α -2а (180 мкг/нед). На 32-й неделе лечения пациент стал жаловаться на боли в мышцах и суставах, сердцебиение. Диагностирован тиреотоксикоз. С октября 2011 г. стал принимать мерказолил (30 мг/сут), с постепенным снижением дозы на 10 мг/мес. Лечение ПЭГ-ИФН продолжалось до декабря 2011 г., после его отмены (январь 2012 г.) уровень сывороточных трансаминаз в пределах нормы, вирусная нагрузка $6,1 \times 10^3 \text{ МЕ/мл}$.

В марте 2012 г. самочувствие пациента ухудшилось, появилась желтуха и он был госпитализирован в инфекционную больницу по месту жительства, где назначены преднизолон 60 мг/сут, L-орнитин-L-аспартат, адеметионин, плазмаферез, телбивудин 600 мг/сут.

В связи с отсутствием эффекта от проводившейся терапии в марте того же года С. впервые был госпитализирован в клинику им. В.Х. Василенко. Во время обследования при помощи шкалы CIOMS/RUCAM была установлена вероятность лекарственного поражения печени на фоне применения мерказолила. Сформулирован диагноз: лекарственный гепатит тяжелой степени, индуцированный приемом мерказолила; печеночная недостаточность (желтуха, гипоальбуминемия, гипокоегуляция); печеночная энцефалопатия I стадии; хронический гепатит В (HBeAg+, DNA HBV $1,2 \times 10^5 \text{ МЕ/мл}$); болезнь Грейвса; рецидив тиреотоксикоза. В соответствии с установленным

диагнозом проводилось лечение: постепенное снижение дозы преднизолона вплоть до полной его отмены, телбивудин 600 мг/сут, симптоматическая терапия. Состояние улучшилось, отмечена постепенная нормализация АлАТ, АсАТ, общего и прямого билирубина, DNA HBV 940 МЕ/мл. Пациент был выписан.

Очередная декомпенсация заболевания произошла в феврале 2013 г.: прогрессивно нарастали признаки печеночной недостаточности — желтуха, энцефалопатия, присоединился отечно-асцитический синдром. 5 марта пациент был повторно госпитализирован в клинику им. В.Х. Василенко. На основании проведенного обследования был сформулирован следующий клинический диагноз: сочетанные заболевания — внебольничная пневмония в нижней доле правого легкого, правосторонний плеврит, синдром системной воспалительной реакции (тахикардия, тахипноэ, гипотермия), хронический высокоактивный гепатит смешанной (вирусной и лекарственной) этиологии с трансформацией в цирроз печени, холангит, портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, асцит, диффузный токсический зоб средней степени тяжести в фазе декомпенсации, леченный тиреостатиками. Осложнения основного заболевания: дыхательная недостаточность II–III степени, печеночная недостаточность (желтуха, гипоальбуминемия, энцефалопатия, гипокоегуляция).

Тяжесть состояния пациента была обусловлена выраженными явлениями печеночной недостаточности и дыхательной недостаточности вследствие присоединившейся пневмонии. Несмотря на проводившуюся антибактериальную, дезинтоксикационную, противовоспалительную, гемостатическую терапию, нарастали признаки печеночной и дыхательной недостаточности, что в результате послужило причиной летального исхода.

Обсуждение клинического наблюдения

Подробно остановимся на некоторых этапах лечения данного пациента. Необходимо учитывать, что стандарты ведения больных хроническим гепатитом В, действовавшие в 2008 г., и в настоящее время отличаются в связи с появлением на фармацевтическом рынке препарата тенофовир.

1. Определение показаний к лечению, выбор препарата и терапевтической стратегии.

Наблюдавшийся пациент, страдавший хроническим гепатитом В (HBeAg-позитивный, с высоким уровнем вирусной нагрузки и высокой биохимической активностью заболевания), является кандидатом для противовирусного лечения. Начало противовирусной терапии позволяет ожидать снижения у него вирусной нагрузки, нормализации биохимических показателей, что замедлит прогрессирование заболевания, возникновение цир-

Таблица 1

Эффективность различных противовирусных препаратов у больных хроническим HBeAg-позитивным гепатитом В при лечении в течение года [2]

Показатель %	ПЭГ-ИФН- α -2a*	ПЭГ-ИФН- α -2b*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
DNA HBV <60–80 МЕ/мл	14	7	36–44	67	60	76
Сероконверсия HBeAg #	32	29	16–18	21	22	21
При длительной терапии (годы лечения)	—	—	47 (3,0)	54 (5,0)	42 (4,0)	31 (3,0)
Нормализация АЛАТ	41	32	41–72	68	77	68
Клиренс HBsAg	3	7	0–1	2	0,5	3
При длительной терапии (годы лечения)	—	8 (4,5 года наблюдения)	0–3 (3,0)	5 (2,0)	1 (2,0)	10 (4,0)

*Для ПЭГ-ИФН результат оценивался через 6 мес после окончания терапии.

#В большинстве случаев (80–90%) вирусологический ответ (авиремия и сероконверсия HBeAg в анти-HBe) сохраняется после завершения лечения.

Таблица 2

Эффективность различных противовирусных препаратов у больных хроническим HBeAg-негативным гепатитом В при лечении в течение года и более [2]

Показатель, %	ПЭГ-ИФН- α -2a*	Ламивудин	Энтекавир	Телбивудин	Тенофовир
DNA HBV <60–80 МЕ/мл	19	73	90	88	93
Нормализация АЛАТ	59	79	78	74	76
Клиренс HBsAg	4	0	0	0	0
При длительной терапии (годы лечения)	12,2 (5,0)	<1 (4,0)	3,5 (4,0)	<1 (2,0)	0 (4,0)

*Для ПЭГ-ИФН результат оценивался через 6 мес после окончания терапии.

роза печени и его осложнений. В данном случае у пациента отсутствуют прогностические факторы достижения устойчивого вирусологического ответа при лечении интерфероном, следовательно, предпочтение должно быть отдано аналогам нуклеотидов/нуклеозидов.

Выбор из ряда аналогов нуклеотидов/нуклеозидов должен быть основан на доступности препарата, его эффективности, безопасности и данных о частоте развития резистентности. В 2008 г. в России для лечения ХГВ были доступны ламивудин, телбивудин и энтекавир. Согласно действовавшим в тот период рекомендациям, для монотерапии было допустимо использование любого из указанных средств, однако препаратом выбора стал энтекавир ввиду сочетания высокой противовирусной активности и высокого барьера резистентности [6]. Для пациента С. был выбран препарат, обладающий низким генетическим барьером резистентности, — ламивудин.

В настоящее время для лечения хронического гепатита В в РФ зарегистрированы ламивудин, телбивудин, энтекавир и тенофовир. В соответствии с указаниями EASL 2012 г. наиболее мощной противовирусной активностью и высоким генетическим барьером к развитию резистентности обладают энтекавир и тенофовир. Эти препараты

рекомендованы в качестве монотерапии первой линии. Другие аналоги нуклеотидов/нуклеозидов можно применять для лечения ХГВ только при недоступности более сильных препаратов или при развитии их непереносимости [3]. В табл. 1 и 2 приведены данные о частоте достижения авиремии и сероконверсии при применении различных противовирусных агентов.

С учетом современных рекомендаций в случае, если по каким-либо причинам больному был назначен ламивудин, то при первой возможности он должен быть заменен на энтекавир или тенофовир до развития резистентности и вирусологического прорыва.

2. Тактика ведения пациента при развитии резистентности к применяемому аналогу нуклеотидов/нуклеозидов.

У больного С. через год от начала терапии были зафиксированы повышение уровня вирусной нагрузки и активности АЛАТ, вирусологический прорыв, что является следствием селекции резистентных штаммов вируса. На тот момент была полностью оправдана смена ламивудина на энтекавир. Однако у пациентов с резистентностью к ламивудину устойчивость к энтекавиру развивается быстрее, что требует во время лечения тщательного мониторингирования лабораторных



Доля больных (%) с неопределяемым уровнем вирусемии (<300 копий/мл) в течение 5 лет при лечении энтекавиром — назначали по 1 мг в сутки на протяжении 3–5-го года терапии (не одобрено у ранее не леченных пациентов) [4]

показателей — уровня АлАТ, АсАТ и вирусных маркёров [6]. В соответствии с последними рекомендациями при выявлении устойчивости к какому-либо аналогу нуклеотидов/нуклеозидов должна быть начата терапия наиболее эффективным препаратом, не обладающим перекрестной резистентностью с предыдущим, чтобы избежать развития множественной лекарственной резистентности. При развитии устойчивости к ламивудину рекомендуется его замена на тенофовир [3].

На фоне терапии энтекавиром у пациента С. удалось добиться супрессии репликации DNA HBV, что служит признаком эффективности применяемого средства, следовательно, лечение энтекавиром должно было продолжаться максимально долго при условии сохранения его положительного действия. Отмена препарата в таком случае приводит к быстрому развитию резистентности.

В исследованиях III фазы была доказана высокая эффективность энтекавира при его длительном применении. Из 354 HBe-положительных пациентов, получавших энтекавир, 236 (67%) достигли неопределяемого уровня DNA HBV через 48 нед терапии. При более длительных сроках доля таких пациентов прогрессивно увеличивалась. После 5 лет лечения у 94% HBe-положительных больных уровень DNA HBV составлял <300 копий/мл (см. рисунок). У HBe-негативных пациентов наблюдалось более быстрое достижение неопределяемого уровня вирусной нагрузки [4].

После отмены энтекавира у пациента С. была начата терапия пегилированным интерфероном. На фоне лечения развился тиреотоксикоз, что может являться нежелательным явлением. После окончания лечения ПЭГ-ИФН-α в связи с сохранявшейся репликацией вируса больному был назначен телбивудин — препарат, имеющий более низкий барьер резистентности по сравне-

нию с энтекавиром. Согласно международным рекомендациям, телбивудин не относится к препаратам выбора и не может использоваться у лиц, ранее получавших ламивудин и энтекавир, так как данные препараты обладают перекрестной резистентностью [3].

В соответствии с рекомендациями, актуальными в тот период, более оправданной представляется следующая тактика ведения пациента с начала наблюдения.

При назначении терапии следовало сделать выбор в пользу энтекавира в дозе 0,5 мг/сут на длительный срок под контролем уровня DNA HBV, HBeAg и анти-HBe, что вероятно позволило бы поддерживать необходимый уровень супрессии DNA HBV, предотвратить прогрессирование болезни [6].

В случае если в качестве препарата первой линии был назначен ламивудин, он должен быть заменен на препарат с более высоким барьером резистентности: из доступных в 2008 г. в России средств — это энтекавир в дозе 1 мг. При развитии резистентности к ламивудину замена его на энтекавир соответствовала бы клиническим рекомендациям [6].

Телбивудин не должен назначаться пациенту, ранее получавшему ламивудин и энтекавир.

В настоящее время в качестве препаратов первой линии для монотерапии ХГВ рекомендованы энтекавир и тенофовир. При приеме любого из них требуется достижение и поддержание неопределяемого уровня DNA HBV, что вполне возможно ввиду крайне небольшой частоты развития резистентности — при лечении пациентов, ранее не получавших аналоги нуклеотидов/нуклеозидов, частота резистентности через 5 лет составляет 1,2% при приеме энтекавира и 0% при приеме тенофовира; селекция устойчивых штаммов наиболее вероятно происходит при нарушении режима приема и дозирования препаратов [3].

При развитии резистентности к ламивудину рекомендуется его замена на тенофовир [3].

Таким образом, при лечении пациента С. имел место нерациональный выбор препарата на старте терапии, а впоследствии применялась неверная тактика при смене препаратов. Это обусловило развитие резистентности, прогрессирование заболевания, быстрое формирование цирроза, что в совокупности с развившимся лекарственным гепатитом привело к декомпенсации функции печени и летальному исходу.

Заключение

Несмотря на разработанные в настоящее время рекомендации по лечению пациентов с хрониче-

ским гепатитом В, ведение таких больных может вызывать трудности в повседневной клинической практике. Верное определение показаний к началу терапии, обоснованный выбор противовирусного средства, своевременное мониторирование вирусной нагрузки в процессе лечения, соблюдение правил смены препаратов и прекращения терапии в соответствии с существующими стандартами позволяют в большинстве случаев добиться стой-

кого угнетения репликации вируса, предотвратить прогрессирование заболевания. В качестве препаратов первой линии в настоящее время рекомендуется назначение энтекавира либо тенофовира. Приведенное в статье клиническое наблюдение наглядно демонстрирует возможные ошибки при ведении пациентов с хроническим гепатитом В и их последствия.

Список литературы

1. Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(3):13-20.
1. Galimova S.F., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Modern approaches to treatment of chronic hepatitis B. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(3):13-20.
2. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(3):58-88.
2. Ivashkin V.T., Yuschuk N.D., Mayevskaya M.V., et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society for the study of the liver on diagnostics and treatment of hepatitis B in adults. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24:58-88.
3. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57 (1):167-85.
4. Han S., et al. 59th AASLD; 31 Oct–04 Nov 2008; USA. Poster 893.
5. Lai C.L., Shouval D., Lok A.S., Chang T.T., Cheinquer H., Goodman Z., et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354:1011-20.
6. Lok A.S., McMahon B.J. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45 (2):507-39.
7. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: Update 2009. Hepatology 2009; 50(3):661-2.

Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе

А. Г. Комова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин

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

Principles of effective out-patient diagnostics of diffuse liver diseases

A. G. Komova, M. V. Mayevskaya, V. T. Ivashkin

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

Цель исследования. Изучить распространенность диффузных заболеваний печени в Российской Федерации на примере крупного промышленного города с использованием скрининговых тестов.

Материал и методы. В проспективное популяционное исследование были включены 5000 жителей Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень». Всем им выполнено следующее обследование: осмотр, заполнение пищевого дневника, опросников CAGE, AUDIT, выяснение профессиональной занятости, антропометрические измерения, УЗИ органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови, определение HCVAb, HBsAg. При выявлении отклонений в печеночных тестах по определенному алгоритму выставлялся предварительный диагноз и эти лица приглашались для дообследования и уточнения диагноза в отделение гепатологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Результаты. У жителей крупного промышленного города отклонения в печеночных функциональных тестах встречались в 30,6% случаев — у 1461 из 4768 (232 человека исключены из исследования)

Aim of investigation. To study prevalence of diffuse liver diseases in the Russian Federation by the example of large industrial city with application of screening tests.

Material and methods. Overall 5000 Moscow inhabitants age 18 to 75 years, chosen randomly within the «the liver check up» project, have been included in prospective population study. All patients underwent following investigation: physical examination, filling of nutrition diary, CAGE and AUDIT questionnaires, taking occupational history, anthropometrical examination, US of abdominal organs, clinical and biochemical blood tests, assessment of HCVAb and HBsAg. In the case of abnormal liver tests preliminary diagnosis was determined according to certain algorithm and these patients were recruited for further investigation and specifications of diagnosis in department of hepatology, University clinical hospital N 2, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Results. Abnormal liver functional tests were revealed in 30,6% of industrial city inhabitants — in 1461 of 4768 cases (232 patients were excluded from

Комова Анна Геннадьевна — врач-терапевт лечебно-диагностического отделения № 3 Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. **Komova Anna G** — physician of therapeutic and diagnostic department N 3, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», post-graduate student of Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

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

Mayevskaya Marina V — MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: Mayevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, bld 2.

в связи с отсутствием части данных), при этом достоверно чаще у мужчин в сравнении с женщинами — 49,7 и 25,5% соответственно ($p < 0,001$). Распространенность диффузных заболеваний печени в исследованной выборке ($n=4768$) была следующей: неалкогольная жировая болезнь печени 7,4% ($n=352$), алкогольная болезнь печени 6,9% ($n=329$), гепатит С 6,7% ($n=322$), гепатит В 1,9% ($n=91$), лекарственное поражение печени 0,82% ($n=39$), холестатические заболевания печени 0,69% ($n=33$), аутоиммунный гепатит 0,78% ($n=37$), другие 5,4% ($n=258$).

Заключение. Факторами риска развития болезней, выделенными с помощью однофакторного анализа, являлись: мужской пол ($p < 0,001$), избыточная масса тела и ожирение — индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,001$), гипергликемия ($p < 0,001$), гипертриглицеридемия ($p < 0,001$). Путем более строгой оценки с помощью многофакторного анализа выделены основные факторы риска, а именно: возраст от 30 до 59 лет ($p < 0,001$), употребление алкогольных напитков в дозе, несущей вред здоровью (более 16 баллов в опроснике AUDIT, $p=0,04$), гиперхолестеринемия ($p=0,016$). Удельный вес нуждающихся в этиотропной и патогенетической терапии после уточнения предварительного диагноза у тех лиц, у кого выявлены отклонения в скрининговых тестах, составил 80,3%.

Ключевые слова: диффузные заболевания печени.

the study due to partial data loss), significantly more frequently in men in comparison to women, i.e. 49,7 and 25,5% respectively ($p < 0,001$). Prevalence of diffuse liver diseases in the studied sample ($n=4768$) was following: non-alcoholic fatty liver disease — 7,4% ($n=352$), alcohol-induced liver disease — 6,9% ($n=329$), hepatitis C — 6,7% ($n=322$), hepatitis B — 1,9% ($n=91$), drug-induced liver disease — 0,82% ($n=39$), cholestatic liver diseases — 0,69 % ($n=33$), autoimmune hepatitis — 0,78% ($n=37$), others — 5,4% ($n=258$).

Conclusion. Risk factors for diseases, defined by one-way ANOVA test, were: male gender ($p < 0,001$), excessive body weight and obesity (body mass index $> 25 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$)), hyperglycemia ($p < 0,001$), hypertriglyceridemia ($p < 0,001$). By more strict estimation at multifactorial analysis major risk factors were determined: age 30 to 59 years ($p < 0,001$), intake of alcoholic beverages in harmful doses (over 16 points of AUDIT questionnaire, $p=0,04$), hypercholesterolemia ($p=0,016$). Relative weight of those, requiring etiological and pathogenic treatment after specification of preliminary diagnosis, of patients with abnormal liver tests, revealed at screening stage, was 80,3%.

Key words: diffuse liver diseases.

Проблема хронических диффузных заболеваний печени — одна из наиболее актуальных в современной гастроэнтерологии. Эта патология становится все более распространенной, особенно среди лиц трудоспособного возраста [1, 4].

К основным формам хронических диффузных заболеваний печени, как в российской популяции, так и во всем мире, относятся хронические вирусные гепатиты С и В, *алкогольная болезнь печени* (АБП), *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП), аутоиммунные и холестатические заболевания печени, лекарственные реакции. Все они могут прогрессировать с развитием выраженного фиброза и *цирроза печени* (ЦП), что неизбежно приводит к инвалидизации [3, 6, 18].

Число пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С в российской популяции достаточно высоко и не имеет тенденции к снижению — распространенность гепатита С около 7%, гепатита В 5,3% [7, 10, 14, 19]. По данным специализированных медицинских центров, хроническая алкогольная интоксикация стоит на первом месте среди причин развития ЦП [3–5, 8, 11, 21], НАЖБП встречается у 26,1% пациентов, среди них цирроз обнаружен у 3% больных, стеатоз — у 79,9%, стеатогепатит — у 17,1% [2].

Нередко у одного и того же пациента присутствуют два повреждающих фактора, например вирусы гепатита С или В и алкоголь, холестатическое и аутоиммунное поражение, что характеризуется особенностями как клинического течения заболевания, так и лечения. Инфицирование вирусами гепатитов В и С диагностируется у 52–54% лиц, страдающих алкоголизмом, при этом 25–28% пациентов с АБП инфицированы вирусом гепатита С, а у 25–30% больных хроническим гепатитом С основным фактором, ухудшающим прогноз заболевания, является хроническая интоксикация алкоголем [1, 3, 4, 22]. Заболеваемость первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом, которые ранее считались редкими формами холестатического повреждения печени, согласно международным и российским данным [1, 8, 14, 15, 18, 23], также растет. Причиной этого может быть не только увеличение числа заболевших, но и повышение качества диагностики.

Раннее выявление хронических диффузных заболеваний печени и правильная лечебная тактика способствуют предотвращению возможных необратимых последствий. При этом в России единого учета пациентов с заболеваниями печени все еще нет. Только некоторые группы лиц про-

филактически обследуются на вирусные гепатиты, что включает в себя определение антител к вирусу гепатита С и HBsAg: это беременные женщины, обращающиеся за медицинской помощью; лица, подлежащие диспансеризации (в частности, медицинские работники, военнослужащие и т. д.). Также отсутствует правило проведения скрининга на употребление алкоголя, высокие дозы которого могут приводить к вредным соматическим последствиям, при том что эта проблема чрезвычайно актуальна для нашей популяции.

Данные о распространенности заболеваний печени среди населения России отрывочны или практически отсутствуют. Соответственно важной задачей общей врачебной практики является выявление пациентов с диффузными заболеваниями печени на ранних стадиях патологического процесса и скрининг групп риска, что даст возможность назначить им своевременное лечение, проводить активное систематическое наблюдение за течением болезни, предупредить ее прогрессирование и уменьшить в перспективе экономический ущерб государству.

Материал и методы исследования

В проспективное популяционное исследование были включены 5000 жителей Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом (обратились для медицинского обследования в рамках проекта «Проверь свою печень»).

Социальный проект «Проверь свою печень» был организован Российским обществом по изучению болезней печени для привлечения внимания людей к своему здоровью, в частности исключению патологии печени. Жители города получали информацию о проекте из наружной рекламы, буклетов и баннеров на специализированных интернет-сайтах Российских медицинских организаций (rsls.ru, gastro.ru, gastrohep.ru). Затем записывались в лабораторию на исследование определенных показателей крови по многоканальному телефону.

Обследование проводилось по единому плану, который включал:

1) сбор демографических данных — пол, рост и вес с последующим расчетом *индекса массы тела* (ИМТ — отношение веса в килограммах к росту в метрах в квадрате);

2) сбор информации о профессиональной занятости (рабочие, служащие, пенсионеры, инвалиды, домохозяйки, учащиеся, работники здравоохранения, деятели науки или культуры, предприниматели, работники образования, военные и пр.);

3) привычки (курение, алкоголь, в том числе заполнение опросников CAGE, AUDIT), пищевое поведение — заполнение пищевого дневника, с помощью которого выяснялись особенности рациона пациентов;

4) лекарственный анамнез (прием каких-либо лекарственных средств, фитопрепаратов, биологически активных добавок за последние 3 мес);

5) лабораторные исследования с применением скрининговых тестов для исключения наиболее часто встречающихся заболеваний печени, включавшие:

- клинический анализ крови;
- определение *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), общего билирубина, прямого билирубина, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), *щелочной фосфатазы* (ЩФ), триглицеридов, холестерина, глюкозы;
- электрофорез белков сыворотки крови (альбумин, альфа1-глобулины, альфа2-глобулины, бета-глобулины, гамма-глобулины);
- анализ крови на маркеры вирусов гепатитов — анти-HCV, HBsAg.

Все лица, обследованные по указанному плану, были осмотрены врачом, им выполнено также ультразвуковое исследование органов брюшной полости с оценкой размеров печени, селезенки, диаметра общего желчного протока, воротной и селезеночной вен.

Полученные данные статистически обработаны и разделены по следующим признакам:

- пол — мужской, женский;
- возраст: молодые (18–44 года), средний (45–59 лет), пожилые (60–75 лет) — классификация ВОЗ, 2012;
- курение (курит, не курит);
- употребление алкогольных напитков (2 балла и более по опроснику CAGE — скрытая алкогольная зависимость, ≤ 8 баллов согласно опроснику AUDIT — умеренное употребление алкогольных напитков, 8–15 баллов — следует уменьшить количество спиртного в рационе, > 16 баллов — злоупотребление алкогольными напитками или вероятная алкогольная зависимость);
- ИМТ (недостаточное питание < 18 кг/м², нормальная масса тела 18–24,9 кг/м², избыточная масса тела 25–29,9 кг/м², ожирение 1-й степени 30–34,9 кг/м², ожирение 2-й степени 35–39,9 кг/м², ожирение 3-й степени > 40 кг/м²);
- интервал времени основного приема пищи (6:00–12:00, 12:00–18:00, 18:00–23:00, 23:00–05:00), количество приемов пищи в сутки (1, 2, 3, 4, 5, 6-разовое питание);
- маркеры вирусов гепатитов В и С (анти-HCV и HBsAg) — положительный и отрицательный результаты теста.

На следующем этапе из общей группы в 5000 человек были выбраны лица с отклонениями в печеночных тестах и наличием маркеров вирусных гепатитов, а именно: активность АсАТ выше 40 ед/л, АлАТ выше 40 ед/л, уровень ГГТП выше 60 ед/л, ЩФ выше 170 ед/л и общего билируби-

на выше 21 мкмоль/л, положительные результаты HCVAb и HBsAg в крови.

Эти лица были включены в группу «предполагаемой болезни печени» — группу А. Всем им был установлен предварительный диагноз по следующему принципу.

Неалкогольная жировая болезнь печени: ИМТ ≥ 30 кг/м², отсутствие злоупотребления алкогольными напитками (по опроснику CAGE < 2 баллов, по опроснику AUDIT < 16 баллов), отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, уровень АлАТ и/или АсАТ, и/или ГГТП выше верхней границы нормы в сочетании с индексом де Ритиса < 1 , отрицательные тесты на анти-HCV и HbsAg, нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, общего билирубина.

Алкогольная болезнь печени: систематический прием алкоголя (по опроснику CAGE > 2 баллов, по опроснику AUDIT > 16 баллов), отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, ИМТ < 30 кг/м², уровень АлАТ и/или АсАТ, и/или ГГТП, и/или общего билирубина выше верхней границы нормы в сочетании с индексом де Ритиса > 1 , нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, отрицательный результат исследования на анти-HCV и HBsAg.

Gepatit C: положительный тест на anti-HCV, повышение уровня АлАТ и/или АсАТ, и/или общего билирубина, и/или ГГТП в сочетании с индексом де Ритиса < 1 , нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, отрицательный тест на HBsAg, отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств.

Gepatit B: положительный тест на HBsAg, повышение уровня АлАТ и/или АсАТ, и/или общего билирубина, и/или ГГТП в сочетании с индексом де Ритиса < 1 , нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, отрицательный тест на anti-HCV, отсутствие систематического приема алкоголя (по опроснику CAGE < 2 баллов, по опроснику AUDIT < 16 баллов), отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств.

Холестатическое заболевание печени: повышение уровня ЩФ более 170 ед/л, повышение или АлАТ, и/или АсАТ, и/или общего билирубина, и/или ГГТП в сочетании с АсАТ/АлАТ < 1 или АсАТ/АлАТ > 1 , нормальные значения гамма-

глобулинов, отрицательный тест на HBsAg и анти-HCV, отсутствие систематического приема алкоголя (по опроснику CAGE < 2 баллов, по опроснику AUDIT < 16 баллов), отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, ИМТ < 30 кг/м².

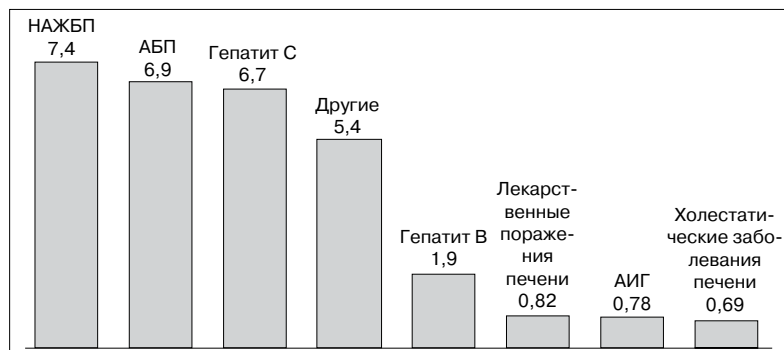
Аутоиммунное заболевание печени: повышение уровня гамма-глобулинов, АлАТ и/или АсАТ, и/или общего билирубина в сочетании с индексом де Ритиса < 1 , нормальные значения ГГТП, ЩФ, отрицательный тест на HBsAg и анти-HCV, отсутствие систематического приема алкоголя (по опроснику CAGE < 2 баллов, по опроснику AUDIT < 16 баллов), отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, ИМТ < 30 кг/м².

Лекарственное поражение печени: постоянный или в течение последних 3 мес прием лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, отсутствие систематического приема алкоголя (по опроснику CAGE < 2 баллов, по опроснику AUDIT < 16 баллов), ИМТ < 30 кг/м², уровень либо АлАТ и/или АсАТ, и/или общего билирубина, и/или ГГТП выше верхней границы нормы в сочетании с индексом де Ритиса > 1 или < 1 , нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, отрицательный тест на анти-HCV и HBsAg.

Другие заболевания печени: отсутствие постоянного или в течение последних 3 мес приема лекарственных средств и/или биологически активных добавок, и/или фитопрепаратов, лечебных трав, гомеопатических средств, отсутствие систематического приема алкоголя (по опроснику CAGE < 2 баллов, по опроснику AUDIT < 16 баллов), ИМТ < 30 кг/м², уровень либо АлАТ и/или АсАТ, и/или общего билирубина, и/или ГГТП выше верхней границы нормы в сочетании с индексом де Ритиса > 1 или < 1 , нормальные значения ЩФ, гамма-глобулинов, отрицательный тест на анти-HCV и HBsAg.

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность диффузных заболеваний печени в общей популяционной выборке ($n=4768$) согласно предварительному диагнозу была следующей (см. рисунок): НАЖБП 7,4% ($n=352$), АБП 6,9% ($n=329$), гепатит С 6,7% ($n=322$), гепатит В 1,9% ($n=91$), лекарственное поражение печени 0,82% ($n=39$), аутоиммунный гепатит (АИГ) 0,78% ($n=37$), холестатическое заболевание печени 0,69% ($n=33$), другие 5,4% ($n=258$).



Распространенность диффузных заболеваний печени в общей популяционной выборке согласно предварительному диагнозу, %

Все лица группы А были приглашены для дообследования и лечения в условиях гепатологического отделения УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, из них обратились для дообследования 216 человек — средний возраст $47,5 \pm 5,3$ года, мужчин было 34,26% ($n=74$), женщин 65,74% ($n=142$).

На основании предъявляемых жалоб, данных анамнеза, осмотра, результатов лабораторных и инструментальных исследований был сформулирован заключительный клинический диагноз и даны рекомендации по лечению. Из 216 обратившихся на дообследование в назначении патогенетической и этиотропной терапии нуждались 80,1% ($n=175$), из них 43 больных с ХГС (89,5% от 48 пациентов), 4 — с ХГВ (22,2% от 18), 23 обследованных с холестатическим заболеванием печени (вторичный билиарный гепатит после холецистэктомии, первичный билиарный цирроз — 100%), 9 пациентов с лекарственным гепатитом (100%), 16 — с АИГ (100%), 40 — с АБП (81,6% от 49), 21 — с НАЖБП (67,7% от 31) и 17 человек с другими заболеваниями печени (77,3% от 22), включавшими криптогенный гепатит, синдром Жильбера, нарушение функции печени на фоне гипотиреоза, гепатит у пациента с раком сигмовидной ободочной кишки и метастазами в печень, синдром перегрузки железом. Своевременное назначение терапии у таких пациентов в большинстве случаев (80%) ведет к улучшению жизненного прогноза и качества жизни в дальнейшем.

Из всего сказанного следует, что у жителей крупного промышленного города Москвы отклонения в печеночных функциональных тестах (повышение уровней АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ,

общего билирубина выше верхней границы нормы, положительные тесты на HCVAb, HBsAg) встречаются в 30,6% ($n=1461$ из 4768), при этом достоверно чаще у мужчин в сравнении с женщинами — 49,7 и 25,5% соответственно ($p<0,001$). Среди тех лиц, у кого выявлены отклонения в скрининговых тестах, удельный вес нуждающихся в этиотропной и патогенетической терапии после уточнения предварительного диагноза составил 80,3%.

Заключение

Учитывая обнаруженную нами высокую распространенность отклонений в результатах печеночных биохимических исследований у населения города Москвы — практически у каждого третьего жителя, не вызывает сомнений необходимость проведения профилактических мер. Всем лицам с факторами риска — возраст от 30 до 59 лет (молодой и средний), мужской пол, употребление алкогольных напитков в дозе, несущей вред здоровью (>2 баллов в опроснике CAGE, >16 баллов в опроснике AUDIT), гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела >25 кг/м²), гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия — на амбулаторном этапе рекомендуется проводить скрининговое исследование функциональных печеночных тестов в крови для выявления возможной патологии печени и дальнейшего направления к специалистам для выполнения уточняющих лабораторных, инструментальных исследований и своевременного начала терапии.

При наличии вышеуказанных факторов риска необходимо проводить скрининговое обследование с использованием следующих лабораторных показателей: АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, общий холестерин, гамма-глобулины, HCVAb, HBsAg. При обнаружении отклонений следует наиболее тщательно выяснить анамнез жизни — алкогольный (применение опросников CAGE, AUDIT), лекарственный, трансфузиологический, установить стереотип питания пациента и его ежедневную физическую нагрузку, что имеет большое значение для дифференциальной диагностики диффузных заболеваний печени.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Готье С.В., Ерамишанцев А.К., Жданов К.В., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Маевская М.В., Никитин И.Г., Чжао А.В. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени: Методическое пособие / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. М., 2003.

1. Buyeverov A.O., Got'ye S.V., Yeramishantsev A.K., Zhdanov K.V., Ivashkin V.T., Lobzin J.V., Mayevskaya M.V., Nikitin I.G., Chzhao A.V. Diagnostics and treatment of diffuse liver diseases: guidance manual / Ed. V.T. Ivashkin, N.D. Yuschuk. M., 2003.
2. Дряпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компо-

- нент метаболического синдрома. Рос мед вести 2010; 15(2):72-8.
2. *Drapkina O.M., Gatsolayeva D.S., Ivashkin V.T.* Non-alcoholic fatty liver disease as a component of metabolic syndrome. Ros med vesti 2010; 15(2):72-8.
 3. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. М., 2007; 156 с.
 3. *Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V.* Alcohol-induced and viral liver diseases. М., 2007; 156 p.
 4. *Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С.* Фиброз печени. М.: ГЭОТАР Медиа, 2011.
 4. *Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S.* Liver fibrosis. М.: GEOTAR Media, 2011.
 5. *Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Герман Е.Н.* Правила обследования пациентов с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(4):45-68.
 5. *Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T., German Ye.N.* Rules of investigation of patients with asymptomatic elevation of serum aminotransferases activity. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(4):45-68.
 6. *Маевская М.В.* Хронические диффузные заболевания печени, вызванные алкоголем и вирусами гепатитов В и С: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
 6. *Mayevskaya M.V.* Chronic diffuse liver diseases caused by alcohol and hepatitis B and C viruses: PhD degree thesis. М., 2006.
 7. *Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И. и др.* Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России: Материалы междунар. симпозиума. — Брест, 2011:184-6.
 7. *Shakhgildyan I.V., Yershova O.N., Mikhaylov M.I., et al.* Modern features of acute and chronic hepatitis C in Russia: International symposium abstracts. - Brest, 2011:184-6.
 8. *Широкова Е.Н.* Холестаз при хронических диффузных заболеваниях печени: патогенез, дифференциальный диагноз, прогностическое значение, лечебная тактика. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
 8. *Shirokova Ye.N.* Cholestasis at chronic diffuse liver diseases: pathogenesis, differential diagnosis, prognostic value, medical tactics. PhD degree thesis. Sciences. М., 2009.
 9. *Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Castiglione A., Croce L.S., Tiribelli C., et al.* Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. Hepatology 2007; 46:1387-91.
 10. *Bell B.P., Manos M.M., Zaman A.* The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance. Am J Gastroenterol 2008; 103(11):2727-36.
 11. *Chalasani Naga, Younossi Zobair et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association, 2012.
 12. *Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update, 2009. AASLD Practice Guideline update.
 13. *Imhof A., Kratzer W., Boehm B., Meitinger K., Trischler G., Steinbach G., et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver and characteristics in overweight adolescents in the general population. Eur J Epidemiol 2007; 22:889-97.
 14. *Kim W.R., Brown R.S.Jr, Terrault N.A., et al.* Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. Hepatology 2002; 36:227-42.
 15. *Lindor Keith D., Gershwin M. Eric, Poupon Raoul, et al.* Primary biliary cirrhosis. AASLD Practice guidelines, 2009.
 16. *Lok Anna S.F., McMahon B.J.* Chronic hepatitis B: update 2009. AASLD Practice guideline update.
 17. *Manns Michael P., Czaja Albert J., Gorham James D., et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis, AASLD Practice guidelines, 2010.
 18. *Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla, Françoise Roudot-Thoraval* The Burden of liver disease in Europe. A review of available epidemiological data, 2013.
 19. *Muhlberger N., Schwarzer R., Lettmeier B., Sroczynski G., Zeuzem S., Siebert U.* HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. BMC Public Health 2009; 9:34.
 20. *Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H.* Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003; 37:1202-19.
 21. *O'Shea Robert S., Dasarathy Srinivasan, Arthur J. McCullough,* and the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic Liver Disease, Hepatology 2010.
 22. *Radu C., Grigorescu M., Crisan D., Lupsor M., Constantin D., Dina L.* Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. J Gastrointest Liver Dis 2008; 17:255-60.
 23. *Rautiainen H., Salomaa V., Niemela S., Karvonen A.L., Nurmi H., Isoniemi H., et al.* Prevalence and incidence of primary biliary cirrhosis are increasing in Finland. Scand J Gastroenterol 2007; 42:1347-53.

Механизмы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток с организмом хозяина, и их нарушение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

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

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

Mechanisms of bacterial-to-host interaction and their disorders at inflammatory bowel diseases

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

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

Цель обзора. Рассмотреть современные представления о взаимодействии бактериальных клеток с организмом человека, а также о нарушении взаимодействия микро- и макроорганизма при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК).

Основные положения. У пациентов, страдающих ВЗК, выявляются как качественные, так и количественные изменения микрофлоры в сторону увеличения содержания условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Возможность контакта бактерий с клетками иммунной системы обеспечивается способностью бактериальных клеток к адгезии и инвазии, компетентностью слоя слизи, выстилающей оболочку желудочно-кишечного тракта, задерживающей и фиксирующей микробные клетки, полноценностью функции межклеточных контактов эпителиального слоя, плотностью сигнальных рецепторов, уровнем экспрессии антимикробных пептидов, завершенностью процесса аутофагии. Нарушение барьерной функции кишечника у пациентов, рассматриваемой категории, в сочетании

The aim of review. To discuss modern concepts on interaction of bacterial cells with human body, and disorders of micro-and macroorganism interaction at inflammatory bowel diseases (IBD).

Summary. Quantitative and qualitative changes of intestinal microflora are revealed in patients with IBD, with tendency to increase of opportunistic and pathogenic microorganisms contents. The capability of bacteria contact with immune cells is provided by capacity of bacterial cells to adhesion and invasion, competence of mucus layer covering mucosa of gastro-intestinal tract, detaining and fixing microbic cells, competence of intercellular epithelial contacts function, density of signal receptors, level of antimicrobial peptides expression, completeness of autophagy process. Disorder of barrier function of intestine at IBD patients, in combination to prevalence of opportunistic and pathogenic microorganisms in intestinal biome, results in essential overload of innate and adaptive immune system.

Conclusion. At IBD, all mechanisms providing interaction of bacterial cells with the host body are malfunctioning.

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

с преобладанием в кишечном биоценозе условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, приводит к существенно большому напряжению иннатной и адаптивной иммунной систем.

Заключение. У пациентов, страдающих ВЗК, в той или иной степени нарушены все механизмы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток с организмом хозяина, что, в сочетании с генетической предрасположенностью к данному заболеванию, приводит к формированию клинических симптомов и морфологических изменений.

Ключевые слова: микрофлора, плотные контакты, аутофагия, паттернраспознающие рецепторы, провоспалительные цитокины, иннатный и адаптивный иммунитет.

tioning to some extent, that, in combination to genetic predisposition to this disease, results in development of clinical symptoms and morphological changes.

Key words: microflora, tight junctions, autophagy, pattern-recognizing receptors, proinflammatory cytokines, innate and adaptive immunity.

Обеспечение взаимодействия микробиома с организмом хозяина осуществляется при участии таких факторов как:

- состав микробиома *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ);
- возможность контакта бактериальных клеток с клетками иммунной системы;
- способность организма хозяина к элиминации бактериальных клеток;
- особенности иннатного и адаптивного иммунитета.

В последние годы в зарубежной и отечественной литературе приводятся результаты большого количества исследований, подтверждающих основополагающую роль кишечной микрофлоры в формировании *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК). Многочисленные эксперименты подтверждают невозможность индукции и поддержания воспаления кишечной стенки у животных, находящихся в стерильных условиях, при отсутствии кишечной микрофлоры.

Предполагается, что ВЗК развиваются под влиянием факторов окружающей среды у генетически предрасположенных лиц при взаимодействии иммунных факторов защиты и микрофлоры, обитающей в просвете кишки, проявляются неспособностью иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника, контролировать воспалительный процесс [65].

Особенности качественного и количественного состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта

В кишечнике взрослого человека содержится около 10^{14} бактериальных клеток, включающих в себя до 1000 видов различных бактерий, причем в толстой кишке находятся 70% всех микробных клеток, населяющих организм человека, большинство из которых относятся к *симбионтам*. Длительное совместное существование

микроорганизмов и организма хозяина носит название симбиоз (от греч. *symbiosis*, совместное проживание). К наиболее распространенным бактериям-симбионтам, обитающим в кишечнике здорового человека, относятся *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, причем преобладают *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [25, 47]. Симбионты выполняют множество функций, к основным из которых можно отнести защитную, пищеварительную, абсорбционную, антиканцерогенную, синтетическую и иммуномодулирующую [8].

У пациентов, страдающих ВЗК, зарегистрированы как качественные, так и количественные изменения микрофлоры в сторону увеличения содержания условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Например, D.N. Frank и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что в биоптатах тонкой и толстой кишки, полученных у пациентов с *болезнью Крона* (БК) и *язвенным колитом* (ЯК), оказалось сниженным количество последовательностей рРНК, характерных для *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и повышено число рРНК последовательностей *Proteobacteria* и *Actinobacteria* по сравнению со здоровыми лицами [30].

Р. Seksik и соавт. провели анализ кишечной микрофлоры у больных ВЗК с различной активностью заболевания. Было выявлено уменьшение разнообразия *Bacteroides* у пациентов в стадии обострения БК по сравнению с теми, у кого заболевание находилось в стадии ремиссии, и у здоровых лиц [70].

Изучение микробного профиля кишечника у пациентов с БК, ЯК и здоровых лиц, выполненное B.P. Willing и соавт. в 2012 г., позволило сделать выводы об отличии микробиома у больных БК и здоровых лиц за счет практически полного исчезновения *Faecalibacterium* и *Roseburia*, относящихся к классу *Clostridia*, играющих важную роль в опосредовании иммунного ответа [80].

По данным отдельных исследований, отмечается снижение разнообразия бифидо- и лактобак-

терий, а также увеличение количества бактерий, продуцирующих сероводород (*Fusobacterium spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides clostridiformis* и др.) в фекалиях пациентов с ВЗК [34, 39].

Таким образом, у больных, страдающих ВЗК, отмечается уменьшение содержания в кишечнике *Firmicutes* и *Bacteroides*, являющихся основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), необходимых для формирования слизистого барьера, экспрессии белков плотных контактов (клаудина-2), энергообеспечения колоноцитов и регуляции иммунного ответа [29, 41, 69, 76].

Увеличение содержания таких микроорганизмов, как *Fusobacterium spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* может приводить к избыточной продукции сероводорода. Сероводород, в свою очередь, блокирует процесс окисления жирных кислот, приводя к энергетическому дефициту в эпителиоцитах. Кроме того, сероводород обладает способностью стимулировать выработку провоспалительных цитокинов, что приводит у лиц с мутациями в определенных генах, к не вполне предсказуемой активации адаптивной иммунной системы [6], ингибирует фагоцитоз и лизис бактериальных клеток [32, 61].

Инвазивная *E. coli*, относящаяся к типу протеобактерий, достоверно чаще выявляемая в фекалиях лиц, страдающих ВЗК, стимулирует выработку молекул адгезии (CEACAM6 — *Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6*); на основании анализа результатов исследования, выполненного группой авторов [23], было доказано также, что инвазивная *E. coli* обладает способностью повышать экспрессию клаудина-2, одного из белков, формирующих межклеточные контакты и выполняющего функцию селективного канала для парацеллюлярного транспорта воды [62].

Возможность контакта бактерий с клетками иммунной системы

Возможность контакта бактерий с клетками иммунной системы обеспечивается способностью бактериальных клеток к адгезии и инвазии, компетентностью слоя слизи, задерживающей и фиксирующей патогенные микроорганизмы, полноценностью функции межклеточных контактов эпителиального слоя, плотностью сигнальных рецепторов, уровнем экспрессии *антимикробных пептидов* (АМП) и завершенностью процесса аутофагии.

Способность бактериальных клеток к адгезии и инвазии

Способностью к адгезии и инвазии в большей степени отличаются патогенные микроорганизмы за счет наличия у них таких «инструментов», как пили — выросты нитевидной формы, расположен-

ные на полюсах бактериальной клетки и облегчающие проникновение бактериальной клетки в собственную пластинку слизистой оболочки; интегрины, обладающие свойством взаимодействовать с матричными белками (фибронектином, коллагеном, ламинином и др.), что облегчает «приклеивание» бактерий к клеткам-мишеням хозяина [10].

Компетентность слоя слизи

Эпителиальные клетки продуцируют двухслойную слизистую пленку. Плотный внутренний слой, или гликокаликс, прилежит к эпителиальным клеткам. В этом слое происходит связывание и стабилизация питательных веществ, необходимых для восстановления эпителиального слоя. Наружный вязкий слой содержит растворимые муцины, секретируемые бокаловидными клетками, в отличие от стерильного внутреннего в наружном слое находится также комменсальная микрофлора. Толщина слоя кишечной слизи отличается в различных отделах кишечника: в проксимальной части тонкой кишки слизистый слой прерывистый и тонкий, в дистальных частях толстой кишки — толстый и непрерывный [40], что связано с различной бактериальной нагрузкой (10^3 – 10^5 КОЕ кишечного содержимого в просвете двенадцатиперстной кишки и тощей кишки; около 10^8 КОЕ в подвздошной кишке и 10^{10} – 10^{12} КОЕ в толстой кишке) [22].

В литературе приводятся данные о нарушении слизистого барьера у пациентов, страдающих ВЗК, что в сочетании с преобладанием в кишечном биоценозе условно-патогенных и патогенных микроорганизмов приводит к существенно большему напряжению иннатной и адаптивной иммунной систем у таких больных [71].

Функция межклеточных контактов

Слизистый слой находится на поверхности эпителиального пласта. На всем протяжении внутренняя поверхность ЖКТ покрыта эпителиальной выстилкой, строение которой различается в зависимости от основной функции органа. Тонкая кишка покрыта однослойным призматическим каемчатым эпителием, состоящим из четырех основных популяций клеток — цилиндрические эпителиоциты, бокаловидные экзокриноциты, клетки Панета (или экзокриноциты с ацидофильными гранулами), эндокриноциты, а также М-клетки, являющиеся модификацией цилиндрических эпителиоцитов. Источником образования этих популяций служат стволовые клетки, находящиеся на дне кишечных крипт. Внутренняя поверхность толстой кишки выстлана однослойным призматическим эпителием, состоящим из трех основных видов клеток: цилиндрические эпителиоциты, бокаловидные экзокриноциты и желудочно-кишечные эндокриноциты [2, 6].

Кишечный эпителий выполняет две основные функции. Во-первых, он представляет собой барьер между содержимым кишечника и внутренней средой организма [17, 59], во-вторых, функционирует как селективный фильтр, обеспечивающий возможность перемещения нутриентов, электролитов и воды из просвета кишечника в кровяное русло [17, 18, 28, 43].

Избирательная проницаемость кишечного эпителия опосредована двумя механизмами — трансцеллюлярным/трансэпителиальным и парацеллюлярным [73]. Трансцеллюлярная проницаемость связана с переносом растворенных веществ через эпителиальную клетку и преимущественно регулируется селективными транспортерами для аминокислот, электролитов, КЖК и сахаров [18, 28, 43].

Парацеллюлярная проницаемость связана с транспортом через межэпителиальные промежутки и регулируется межклеточными комплексами, расположенными на стыке апикально-латеральной мембраны и по латеральной поверхности мембраны [75].

Соединительные комплексы, тесно связывающие эпителиальные клетки между собой, состоят из трех основных компонентов: плотные контакты (*tight junctions* — TJ), адгезионные (слипчивые) контакты (*adherens junctions* — AJs) и десмосомы [27].

Плотные контакты (TJs) — расположенные «верхушечно» соединительные комплексы, образующие кольцо вокруг эпителиальных клеток на границе между верхушечной и латеральной областями мембраны (запирающая зона — *zonula occludens*), действуют в качестве селективного/полупроницаемого парацеллюлярного барьера, способствуя прохождению воды и электролитов через межклеточные пространства и предотвращая транслокацию антигенов, микроорганизмов и их токсинов. Кроме того, плотные контакты ограничивают диффузию липидов и белков между апикальной и базолатеральной мембранами клетки, способствуя сохранению полярности клетки [73]. Плотные контакты сформированы трансмембранными белками, такими как окклюдин, клаудины, молекулы адгезии — JAMs (*Junctional adhesion molecules*) и трицеллюлин.

Окклюдин — мембранный белок с двумя внеклеточными петлями, коротким цитоплазматическим N-концом и длинным цитоплазматическим C-концом. Регулирует транспорт малых гидрофильных молекул и прохождение нейтрофилов через эпителиальный слой.

Клаудины представляют собой мембранные белки с четырьмя гидрофобными трансмембранными доменами, двумя внеклеточными петлями, N- и C-концевыми цитоплазматическими доменами. Создают сеть внутримембранных фибрилл, которая опоясывает клетку, разделяет мембрану

на апикальную и базолатеральную части и играет основную роль в формировании барьерной функции системы плотных контактов. В настоящее время описано 24 клаудина. Взаимодействие клаудин–клаудин между клетками может быть гомофильным и гетерофильным. Гомофильные взаимодействия были описаны у клаудинов -1, -2, -3, -5, -6, -9, -11, -14, -19. Гетерофильные взаимодействия более ограничены и прежде всего характерны для клаудина-3, который может взаимодействовать с клаудинами -1, -2 и -5. Полагают, что эти селективные взаимодействия объясняют разнообразие в формировании TJ и обеспечивают молекулярную основу тканеспецифичной гетерогенности барьерной функции [74]. Получены данные, свидетельствующие о том, что клаудины -1, -3, -4, -5, -8 повышают барьерные свойства эпителия [13, 31], клаудины -2, -10, -15 функционируют как парацеллюлярные селективные каналы для транспорта малых ионов [14], клаудин-2 выступает также как селективный канал для парацеллюлярного транспорта воды [62].

Молекулы адгезии JAMs — мембранные белки, которые принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов. Экспрессируются несколькими типами клеток, в том числе эпителиальными и иммунными.

Трицеллюлин — трансмембранный белок, образующий барьер для макромолекул, не влияющий на транспорт ионов. Способствует укреплению контактов между тремя эпителиальными клетками в отличие от клаудина, который действует между двумя клетками. Известно четыре изоформы трицеллюлина, из них наиболее изучена TRIC- α .

Адгезионные контакты (AJs), известные также как *zonula adherens* (поясок сцепления), локализованы в точках контакта между клетками на латеральной мембране, образуются в результате взаимодействия трансмембранных белков (Е-кадгеринины), внутриклеточных белков-адаптеров (катенины) и цитоскелета [33, 35, 68].

Е-кадгеринины (кальций-зависимые молекулы адгезии) — трансмембранные гликопротеины, у которых C-конец расположен внутриклеточно, а N-конец — вне клетки. Внеклеточный домен образует связи с кадгеринами соседних клеток, способствуя адгезии между ними. Внутриклеточный домен содержит катенинсвязывающий домен, который взаимодействует с катенинами (ρ 120-катенин, β -катенин, α -катенин) и цитоплазматическими белками. Катенины ассоциированы с белками цитоскелета (F-актином). Кадгерин-катениновые комплексы важны не только для соединения соседних клеток друг с другом, но и для поддержания полярности клеток, регуляции эпителиальной миграции и пролиферации.

Адгезионные контакты расположены под плотными контактами, участвуют в межклеточной

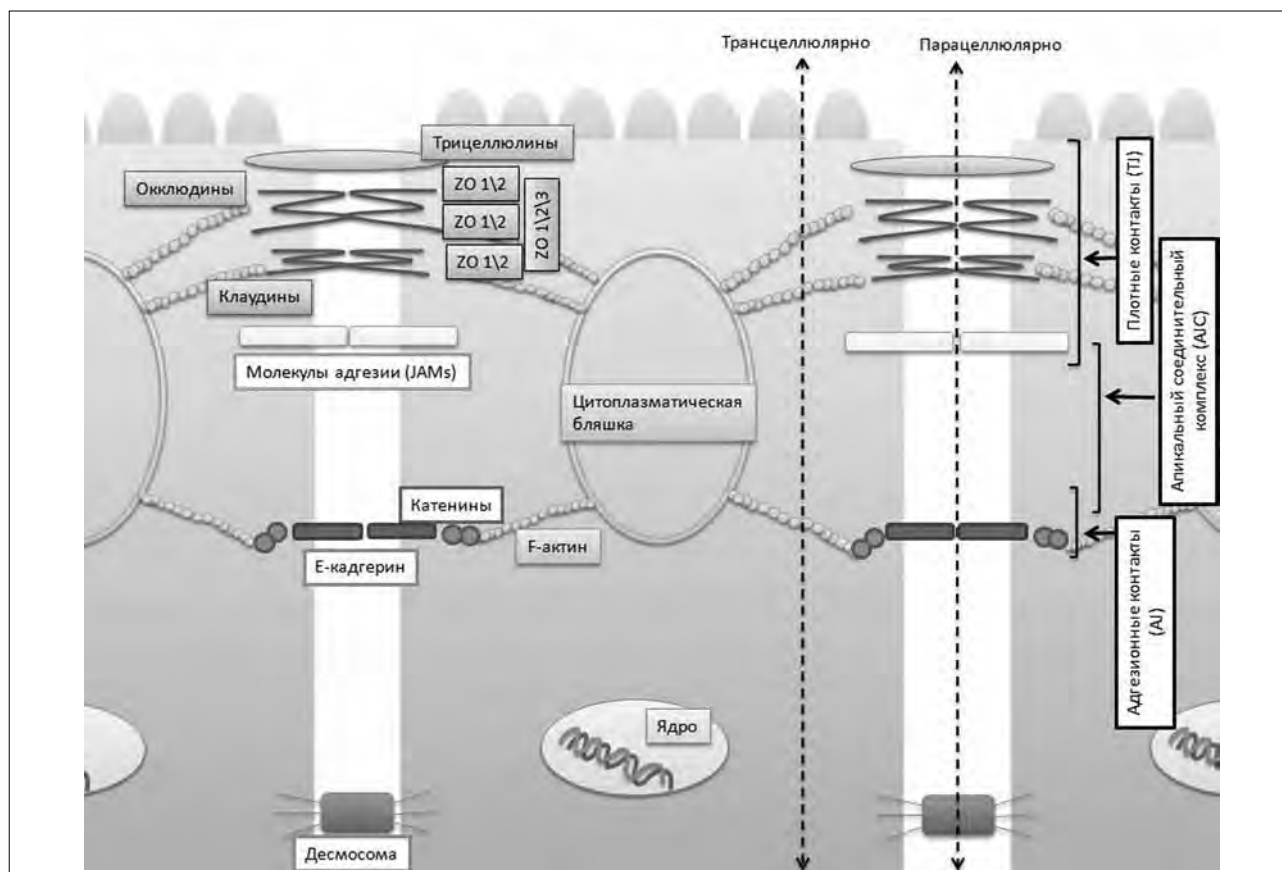


Рис. 1. Схема строения соединительных комплексов эпителиальных клеток кишечника

Кишечный эпителий представлен слоем поляризованных клеток. Эпителиальные клетки тесно связаны между собой соединительными комплексами, которые состоят из трех основных компонентов: плотные контакты (tight junctions — TJ), адгезионные (слипчивые) контакты (adherens junctions — AJs) и десмосомы. TJ и AJs, известные как *апоикальный соединительный комплекс* (Apical Junction Complex — AJC), состоят из трансмембранных белков, которые взаимодействуют друг с другом, соединяя соседние клетки, а внеклеточными доменами связаны с цитоскелетом, способствуя поддержанию структуры клеток. Десмосомы представляют собой плотные «бляшки», соединяющиеся с кератиновыми филаментами, обеспечивая прочные соединения между клетками

адгезии и обеспечении обмена информации между клетками. Оба этих контакта, известные как апоикальный соединительный комплекс (*Apical Junction Complex* — AJC), связаны с актиновым цитоскелетом клетки, представляющим собой сложную структуру белковых нитей, находящихся в цитозоле и способствующих поддержанию структуры всех эукариотических клеток [15].

Десмосомы — межклеточные контакты, обеспечивающие прочное соединение клеток, что важно для поддержания целостности эпителия. Функция десмосом в кишечном эпителии изучена недостаточно [44] (рис. 1).

В литературе приводятся данные относительно изменения экспрессии белков плотных контактов у пациентов с ВЗК. Так, при изучении биоптатов слизистой оболочки сигмовидной ободочной кишки у больных с умеренной степенью активности БК было выявлено нарушение строения плотных контактов (TJ), характеризующееся снижением количества белковых нитей, уменьшением

глубины сетчатой структуры, снижением экспрессии клаудинов -3, -5, -8 и окклюдина, увеличением экспрессии клаудина-2 [82]. При исследовании биоптатов толстой кишки у пациентов с ЯК отмечалось снижение экспрессии клаудинов -1, -4 и окклюдина, а также увеличение экспрессии клаудина-2 [37].

В другом исследовании, выполненном у больных ЯК и БК, было продемонстрировано снижение экспрессии TRIC- α при ЯК, но не при БК, что свидетельствовало об увеличении проницаемости эпителия для макромолекул у лиц, страдающих данным заболеванием [42].

Имеются также сообщения о том, что модуляция микрофлоры с помощью пробиотических продуктов приводит к увеличению целостности эпителиального барьера за счет увеличения экспрессии белков плотных контактов (ZO-1 и окклюдина) [19].

Сигнальные рецепторы

В норме в слизистой оболочке кишечника существуют сбалансированные механизмы регуляции иммунологической толерантности хозяина к непрерывному воздействию компонентов клеточной стенки представителей резидентной микрофлоры кишечника и их конечных продуктов метаболизма. Распознавание компонентов (*патоген-ассоциированных молекулярных паттернов* — PAMPs) бактериальных клеток происходит антигенпрезентирующими и эпителиальными клетками за счет наличия на их клеточной мембране паттернраспознающих рецепторов (*pattern-recognition receptors* — PRR).

Паттернраспознающие рецепторы по механизму действия делятся на эндоцитозные и сигнальные. Эндоцитозные PRR (маннозные и рецепторы-мусорщики — «scavenger») экспрессированы на поверхности фагоцитов и ответственны за узнавание соответствующего PAMP, его поглощение, разрушение и образование антигенных детерминант, которые в сочетании с молекулами *главного комплекса гистосовместимости* (МНС) класса II представляют клеткам адаптивной иммунной системы и таким образом запускается классический иммунный ответ [6]. К сигнальным PRR относятся *toll-подобные рецепторы* — TLR и *NOD-подобные рецепторы* — NLR.

У человека семейство TLR насчитывает 11 рецепторов — от TLR1 до TLR10, 10 из них распознают практически все известные PAMPs грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов. Ген TLR11 у человека содержит несколько стоп-кодона, которые участвуют в остановке синтеза белков. Большинство TLR располагается на клеточной мембране эпителиальных и антигенпрезентирующих клеток.

Распознавание рецептором специфического PAMP инициирует передачу сигналов по двум различным путям: 1) с участием MyD88 — *myeloid differentiation primary response gene 88* и 2) альтернативному TRIF-зависимому пути — *TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta* [12].

Оба пути в конечном итоге приводят к опосредованному через NF-κB синтезу ИЛ-1, -2, -6, -8, -12, ФНОα, ИФНγ, *гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора* (ГМ-КСФ). Помимо цитокинов мишенями для NF-κB служат гены молекул адгезии, белков острой фазы, ферментов воспаления (НО-синтазы, циклооксигеназы и т. д.) [6].

NOD-подобные рецепторы — это семейство внутриклеточных PRR, в которое входит более 20 рецепторов. В 2008 г. международной организацией для координации исследований по геному человека — Human Genome Organization (HUGO) для NOD-рецепторов была предложена

иная номенклатура — NLPs. Акроним NLR обозначается как аббревиатура для «*nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing*» protein. Другие названия, такие как NOD-рецепторы, CATERPILLER (CLR), NALP, PAN и PYPAF считаются устаревшими.

NLRs передают сигнал через систему киназ (*mitogen-activated protein kinase* — MAPK), что приводит к активации NF-κB, синтезу провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, белков острой фазы, ферментов воспаления, и участвуют в распознавании бактерий, расположенных внутриклеточно [81].

У пациентов с ВЗК описаны мутации генов, кодирующих белки сигнальных рецепторов. Например, у больных ЯК обнаружена мутация гена, кодирующего экспрессию TLR-4, что нарушает распознавание липополисахарида клеточной стенки бактерий [72].

Кроме того, при ВЗК отмечается увеличение экспрессии TLR9, локализованных на клеточной мембране Т-лимфоцитов памяти, причем имеется прямая корреляция между тяжестью обострения заболевания и уровнем экспрессии сигнальных рецепторов [16], у пациентов с ВЗК выявляется также увеличение экспрессии TLR3 и TLR4 на мембране эпителиоцитов [45, 57]. Помимо этого описаны мутации гена NLR при БК, приводящие к потере функции. Утрата функции гена заключается в снижении толерантности слизистой оболочки к микроорганизмам, так как мутировавший рецептор утрачивает способность к восприятию компонентов бактериальной клетки [38, 46, 52, 77].

Активация PRR приводит к продукции АМП, секретируемых эпителиальными клетками и клетками Панета.

Антимикробные пептиды

Антимикробные пептиды представляют собой небольшие молекулы, построенные из аминокислот. Механизм действия АМП связан главным образом с нарушением структуры и функций цитоплазматической мембраны микроорганизмов, что, в свою очередь, ведет к гибели последних. На сегодняшний день у человека обнаружено три семейства АМП — дефензины, кателицидины и гистатины.

Среди *дефензинов* млекопитающих выделяют две основные группы: α- и β-дефензины, различающиеся по положению дисульфидных связей в молекуле. У человека α-дефензины представлены нейтрофильными пептидами (*human neutrophil peptides* — HNP 1–4), обнаруживаемыми в нейтрофилах, и α-дефензинами 5 и 6 (HD-5 и HD-6), которые в основном секретируются клетками Панета под контролем распознавания бактерий сигнальными TLR и NLR [64], причем продукция HD-5 и HD-6 в толстой кишке значительно ниже, чем в тонкой.

HNPs способствуют активации адаптивного иммунитета путем стимуляции дифференцировки лейкоцитов и мобилизации дендритных клеток. HNP1 и HNP2 способны привлекать в очаг воспаления моноциты; HNP1, HNP3 и HD-5 отвечают за хемотракцию макрофагов и Т-клеток памяти.

HD-5 обладают антимикробным действием, направленным на разрушение мембраны бактерий (harpoons), а также способны нейтрализовать бактериальные экзотоксины [63]. Не так давно идентифицированные HD-6 формируют «мини-сети», которые окружают и «связывают» бактерии [20]. Данные, полученные в исследованиях *in vivo*, показывают, что α -дефензины играют ключевую роль в защите от патогенов, попавших с пищей или водой [20, 63].

Установлено, что β -дефензины обнаруживаются в лейкоцитах и эпителиальных клетках. У человека описано 6 типов β -дефензинов (hBDs); уровень hBD1 остается стабильным при воспалении, тогда как экспрессия hBD2, hBD3 и hBD4 индуцируется после контакта с патогеном [54]. В дополнение к антимикробным свойствам в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий β -дефензины стимулируют реакции иннатной и адаптивной иммунной систем, активируя дифференцировку лейкоцитов [55]; hBD1–3 обладают хемотаксической активностью в отношении незрелых дендритных клеток и Т-клеток памяти, hBD2 способен индуцировать восстановление популяции нейтрофилов и тучных клеток.

У лиц, страдающих ВЗК, отмечается существенное снижение экспрессии АМП по сравнению с таковым у здоровых лиц. Например, при изучении операционного и биопсийного материала слизистой оболочки подвздошной кишки, J. Wehkamp и соавт. в своем исследовании показали, что у пациентов с БК данной локализации оказалась сниженной продукция как HD-5, так и HD-6 [79]. У больных ЯК, напротив, выявлено повышение уровня HD-5, HD-6 и hBD2 по сравнению с группой здоровых лиц [26]. При этом снижение экспрессии hBD1 отмечалось у пациентов как с ЯК, так и с БК [78].

Кателицидины — АМП, локализующиеся в пероксидаза-отрицательных гранулах нейтрофилов. Формируются в результате протеолиза белка-предшественника [24]. У человека идентифицирован только один предшественник кателицидинов — hCAP18, синтезируемый главным образом в лейкоцитах (нейтрофилах, лимфоцитах, моноцитах), эпителиальных клетках и расщепляющийся с образованием пептида LL-37 и целого набора более коротких пептидов [3, 11]. Антибактериальный С-концевой фрагмент hCAP18 — LL-37 (37 аминокислот) проявляет антимикробную активность против грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов, некоторых вирусов и простейших, оказывая

синергичный эффект с дефензинами, а также цитотоксичность по отношению к клеткам организма млекопитающих. У человека кателицин LL-37/hCAP18 обнаружен в верхней части крипт толстой кишки. Усиление его экспрессии наблюдается при кишечных инфекциях [1]. По данным исследования, выполненного J. Schaubert и соавт. в 2006 г., у пациентов с ЯК отмечалось повышение экспрессии LL-37 в слизистой оболочке толстой кишки [66].

Гепсидин — 25-аминокислотный пептид, вырабатываемый гепатоцитами, может синтезироваться также макрофагами, жировыми клетками и кардиомиоцитами [51]. Изначально был описан как мочевой АМП. Антимикробный эффект гепсидина обусловлен непосредственным воздействием на мембрану бактериальной клетки, а также ограничением использования микроорганизмами железа. Повышение экспрессии гепсидина служит характерным ответом на инфекцию. Экспрессия гепсидина при ВЗК не изучалась.

Способность организма хозяина к элиминации бактериальных клеток. Аутофагия

Аутофагия — один из способов избавления клеток от ненужных органелл, а организма от ненужных клеток. Различают три типа аутофагии — микроаутофагию, макроаутофагию и шаперон-зависимую аутофагию.

При **микроаутофагии** макромолекулы и обломки клеточных мембран захватываются лизосомами. Таким путем клетка может переваривать белки при нехватке энергии или строительного материала (например, при голодании).

При **макроаутофагии** участок цитоплазмы (часто содержащий какие-либо органоиды) окружается мембраной, похожей на цистерну эндоплазматической сети. В результате этот участок отделяется от остальной цитоплазмы двумя мембранами. Такие двухмембранные органеллы называются аутофагосомами. Аутофагосомы соединяются с лизосомами, образуя аутофагосомы, в которых органеллы и остальное содержимое перевариваются. С помощью макроаутофагии клетка может избавляться от «отслуживших свой срок» органоидов (митохондрий, рибосом и др.)

Третий тип аутофагии — **шаперон-опосредованная аутофагия**, при которой происходит направленный транспорт частично денатурированных белков из цитоплазмы сквозь мембрану лизосомы в ее полость, где они перевариваются. Этот тип аутофагии описан только для млекопитающих. Шаперон-зависимая аутофагия происходит при участии цитоплазматических белков-шаперонов семейства hsc-70, вспомогательных белков и LAMP-2A (*lysosomal-associated membrane protein 2A*), который служит мембранным рецептором комплекса шаперона и белка, подлежащего

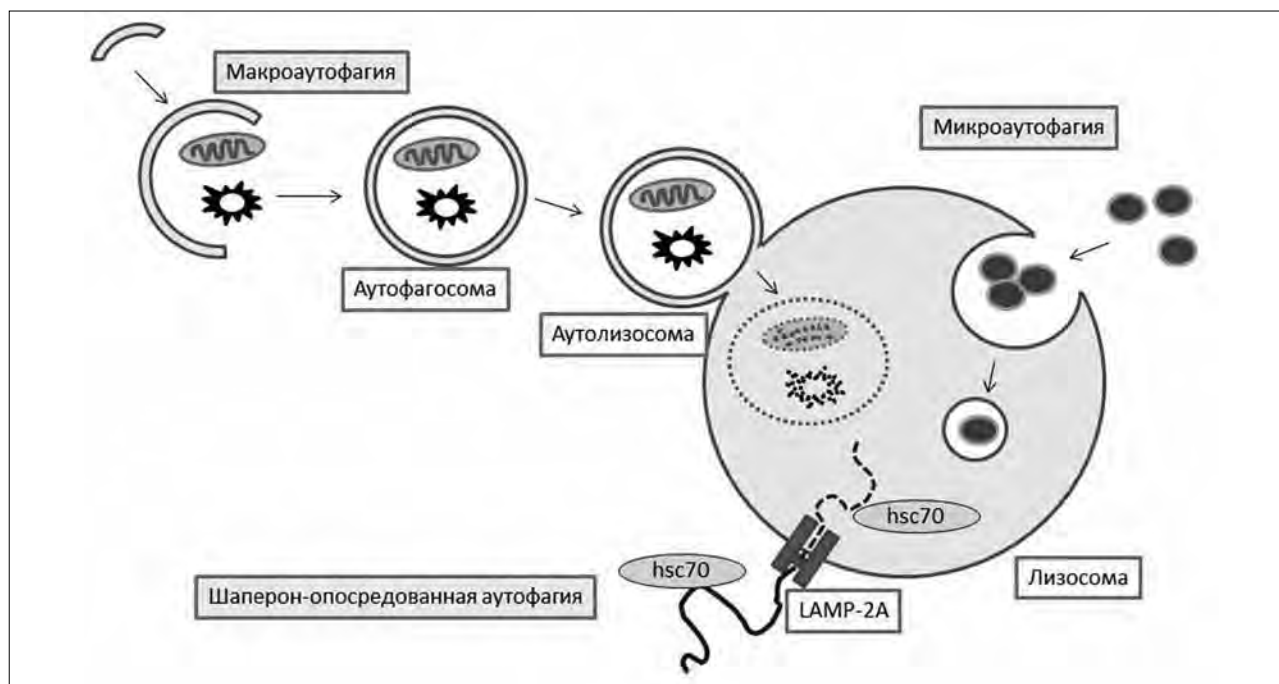


Рис. 2. Аутофагия

Различают три типа аутофагии. При микроаутофагии макромолекулы и обломки клеточных мембран захватываются лизосомами. Макроаутофагия характеризуется формированием аутофагосом, двухмембранных органелл, окружающих удаляемые органеллы и цитоплазму. Далее аутофагосома сливается с лизосомой с образованием аутолизосомы, в которой происходит переваривание ее содержимого. При шаперон-опосредованной аутофагии происходит направленный транспорт частично денатурировавших белков из цитоплазмы сквозь мембрану лизосомы в ее полость, где они перевариваются при участии цитоплазматических белков-шаперонов семейства hsc-70, вспомогательных белков и LAMP-2A (lysosomal-associated membrane protein 2A)

транспорту в лизосому. При аутофагическом типе клеточной гибели перевариваются все органеллы клетки, остаются лишь «осколки», поглощаемые макрофагами [53] (рис. 2).

Описано нарушение процесса аутофагии у пациентов, страдающих БК, за счет полиморфизма генов, участвующих в обеспечении данного процесса (*immunity-related GTPase family M* – IRGM gene, *autophagy-related gene 16L1* – ATG16L1) [48, 49, 58, 60], а также за счет гипоксии эпителиоцитов слизистой оболочки [56].

Нарушение процесса аутофагии в виде накопления в клетках недоутилизированного материала приводит к развитию и персистированию воспаления за счет изменения функционирования белков главного комплекса гистосовместимости и клеток адаптивной иммунной системы [67].

Иннаты и адаптивные факторы защиты

В том случае, если микроорганизм преодолевает защитные механизмы неспецифического иммунитета, происходит инициация адаптивной иммунной системы. При этом первый, и решающий, шаг состоит в активации Т-лимфоцитов. Наивные, не контактировавшие с антигенами, Т-клетки циркулируют между кровью и периферической лимфо-

идной тканью и остаются в неактивном состоянии до встречи с инфекционным агентом или другим сигналом опасности. Узнавание бактериального антигена или сигнала опасности сопровождается пролиферацией и дифференцировкой наивных лимфоцитов в эффекторные лимфоциты, способные отвечать на инфекцию.

Наивные Т-клетки могут активироваться только *антигенпрезентирующими клетками* (АПК) – макрофагами, *дендритными клетками* (DC) и В-лимфоцитами [21]. Дифференциация наивных Т-клеток в функциональные эффекторные клетки контролируется сигналами из неспецифической иммунной системы. Секретция ИЛ-12 и ИЛ-18 макрофагами и DC, $\text{IFN}\gamma$ NK-клетками способствует дифференцировке наивных клеток в CD8^+ цитотоксические Т-клетки и CD4^+ Т-хелперные клетки (Th1). ИЛ-4 и ИЛ-6 способствуют программированию дифференцировки Т-клеток в направлении CD4^+ Th2-клеток. Th1- и Th2-клетки различаются между собой набором продуцируемых цитокинов. Так, Th1 продуцируют $\text{IFN}\gamma$, ИЛ-2, TNF, тогда как Th2 – ИЛ-4, 5, 10 и 13. На основании проведенных исследований было доказано, что защита организма от внутриклеточных патогенов происходит с помощью формирования клеточного иммунитета, зависящего от Th1, в то время как внеклеточные патогены ней-

трализируются и выводятся из организма благодаря гуморальному иммунитету, поддерживаемому Th2-клетками [7].

Клеточный иммунитет — тип иммунного ответа, в процессе которого активируются макрофаги, натуральные киллеры и антигенспецифические цитотоксические Т-лимфоциты [9], что проявляется реакцией *гиперчувствительности замедленного типа* (ГЗТ). Последовательность событий складывается из следующих этапов. Первичное внедрение внутриклеточно расположенного антигена в организм приводит к накоплению специфических Th1-клеток. При повторном проникновении антигена происходит его захват тканевыми макрофагами, которые выводят фрагменты антигена в комплексе с молекулами II класса МНС на свою поверхность. Уже существующие антигенспецифические Th1-клетки взаимодействуют с иммуногенным комплексом на поверхности макрофага.

После взаимодействия Th1-клетки начинают секрецию цитокинов, обеспечивающих реакцию воспаления — *макрофагингибирующего фактора* (МИФ), *макрофагального хемотоксического фактора* (МХФ), IFN γ , IFN β , ФНО β , ИЛ-3 и ГМ-КСФ. МИФ и МХФ привлекают в зону проникновения антигена дополнительные фагоцитирующие клетки, IFN γ активирует макрофаги, которые усиливают продукцию медиаторов воспаления, ФНО β определяет локальное тканевое повреждение и усиливает экспрессию адгезивных молекул, ИЛ-3 и ГМ-КСФ обеспечивают созревание моноцитов. Вновь образующиеся моноциты — макрофаги, мигрируя в зону воспаления, компенсируют убыль тех макрофагов, которые, выполнив свою функцию, разрушаются. Эти процессы завершаются за 24–48 ч формированием воспалительного очага.

Известны три типа реакции ГЗТ — туберкулиновая, контактная и гранулематозная. Первые две развиваются в течение 2–3 сут, гранулематозная реакция — через 21–28 сут и вызывает наиболее серьезные клинические последствия. К важнейшим заболеваниям с гранулематозными реакциями ГЗТ относятся проказа, туберкулез, шистосомоз, саркоидоз, БК. Активация макрофагов лимфоцитами может способствовать ограничению инфекции, но постоянная стимуляция способна приводить к повреждению тканей.

Гуморальный иммунитет строится на образовании антител к каждому антигену, попадающему в организм человека. Реакции, связанные с иммунопатологическими механизмами, которые служат проявлением гуморального иммунитета, называются реакциями гиперчувствительности немедленного типа, представленными в тканях иммунным воспалением. При этом в стенках сосудов развивается фибриноидный некроз (некротизирующий васкулит), повышается сосудистая проницаемость

для грубодисперсных белков (фибриноген) и форменных элементов крови, что приводит к повреждению слизистой оболочки кишки, образованию эрозий и язв.

Следует отметить крайне важную роль макрофагов в формировании иммунного ответа. Это связано с тем, что внедрение в организм чужеродного агента вызывает мощную активацию макрофагов, выделение цитокинов и других медиаторов воспаления. Макрофаги, стимулированные внутриклеточными микробами, такими как вирусы или бактерии, липополисахаридом и/или IFN γ , отвечают продукцией провоспалительных цитокинов ИЛ-1, TNF α , ИЛ-12 и IFN γ и генерацией активных форм кислорода и азота. Такой фенотип макрофагов получил название M1 [50]. Макрофаги, стимулированные внеклеточно расположенными бактериями или паразитами, формируют альтернативный M2 фенотип и продуцируют такие цитокины, как ИЛ-10, ИЛ-13. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, TNF α , ИЛ-12 и IFN γ , продуцируемые преимущественно M1 фенотипом, потенцируют развитие Th0 клеток в Th1 и угнетают Th2 ответ. Таким образом, M1 макрофаги интегрированы в клеточный Th1 ответ. Противовоспалительные цитокины ИЛ-10, ИЛ-4 и ИЛ-13, продуцируемые преимущественно M2 фенотипом, сдвигают дифференцировку Th0 клеток в Th2 и ингибируют пролиферацию Th1, т. е. Th1 клетки продуцируют тот же набор цитокинов, что и M1 макрофаги, а Th2 — что и M2 макрофаги [4].

Третья популяция CD4+ Т-клеток, обладающих регуляторными функциями, относится к Th3 или Т-регуляторным 1 (Tr1) клеткам. Эти клетки секретируют ИЛ-10 и TNF β и участвуют в поддержании иммунологической толерантности на поверхности слизистых оболочек. Таким образом, неспецифическая и специфическая иммунные системы находятся в постоянном диалоге, взаимно регулируя одна другую [5].

У пациентов с БК, вероятно, вследствие имеющихся нарушений иннатного иммунитета в виде мутации гена NLR2, ответственного за контакт с бактериальными клетками, антигенпрезентирующих клеток, дифференцировка наивных Th-клеток происходит преимущественно в Th1-клетки с одновременной блокадой формирования Th2-лимфоцитов. Th1-клетки участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа и способствуют развитию гранулем в тканях [7, 36].

При ЯК дифференцировка наивных лимфоцитов происходит главным образом в направлении Th2-клеток, что приводит к реализации иммунологической реактивности организма по типу гуморального иммунитета и в итоге способствует формированию эрозий и язв в слизистой оболочке кишки.

Возможно, к вышеописанным изменениям адаптивного иммунитета у больных ЯК приво-

дят мутации генов МНС, что, в свою очередь, обуславливает нарушение связывания антигенов и представления их Т-клеткам, или полиморфизм генов, непосредственно кодирующих экспрессию провоспалительных цитокинов [6].

Заключение

У пациентов, страдающих ВЗК, в той или иной степени нарушены все механизмы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток с организмом хозяина, что в сочетании с генетической предрасположенностью к данному заболеванию приводит к формированию клинических симптомов, а также морфологических изменений.

Список литературы

1. Алешина Г.М., Кокряков В.Н., Шамова О.В., Орлов Д.С. и др. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета. Мед академ журн 2010; 4:149-60.
1. Aleshina G.M., Kokryakov V.N., Shamova O.V., Orlov D.S., et al., Modern concept on antimicrobial peptides as molecular factors of immunity. Med akadem zhurn 2010; 4:149-60.
2. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология. М.: Медицина; 2001. 743 с.
2. Afanasyev Yu.I., Yurina N.A. Histology. M.: Medicine; 2001. 743 p.
3. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины — мультифункциональные катионные пептиды человека. Иммунопатол аллергол инфектол 2008; 2:31-40.
3. Budikhina A.S., Pinegin B.V. Defensins - the multifunctional cationic human peptides. Immunopatol allergol infektol 2008; 2:31-40.
4. Вассерман Е.Н., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Абрамова Е.В., Назаров В.А., Круглов С.В., Малышева Е.В., Беарс М.Ф., Гоу А.Д., Малышев И.Ю. SP-D контролирует баланс TH1 и TH2 цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов. Фундаментальные исследования 2010; 6:28-36.
4. Vasserman Ye.N., Lyamina S.V., Shimshelashvili Sh.L., Abramova Ye.V., Nazarov V.A., Kruglov S.V., Malysheva Ye.V., Bears M.F., Gou A.D., Malyshev I. Yu. SP-D controls TH1 and TH2 cytokine balance and possesses attributes of endogenous of macrophage reprogramming factor. Basic researches 2010; 6:28-36.
5. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(4):4-14.
5. Ivashkin V.T. Basic concepts and positions of fundamental immunology. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(4):4-14.
6. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 128 с.
6. Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A. Functional disorders of gastro-intestinal tract. M.: MEDpress-inform; 2013.128 p.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: Фолиант; 2008. 552 с.
7. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. SPb: Foliant; 2008. 552 p.
8. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(5):17-27.
8. Kuchumova S.Yu., Poluektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Physiological role of intestinal microflora. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(5):17-27.
9. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Роимм А. Иммунология = Immunology, 7th ed., Elsevier. 2006; 1. М.: Логосфера; 2007. 568 с.
9. Male D., Brostoff J., Roth D., Roitt A. Immunology, 7th ed., Elsevier. 2006; 1. M.: Logosfera; 2007. 568 p.
10. Сидоренко С.В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом. Клин микробиол антимикроб химиотер 2001; 3 (4):301-15.
10. Sidorenko S.V. Infectious process as «dialogue» between the host and parasite. Klin mikrobiol antimikrob khimioter 2001; 3(4):301-15.
11. Agerberth B., Charo J., Werr J., Olsson B., Idali F., Lindbom L., Kiessling R., Jörnvall H., Wigzell H., Gudmundsson G.H. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. Blood 2000; 96 (Suppl. 9):3086-93.
12. Akira S., Takeda K. Review Toll-like receptor signaling. Nat Rev Immunol 2004; 4 (Suppl. 7):499-511.
13. Amasheh M., Andres S., et al. Barrier effects of nutritional factors. Ann N Y Acad Sci 2009; 1165:267-73.
14. Amasheh S., Meiri N., et al. Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. J Cell Sci 2002; 115 (Pt 24):4969-76.
15. Banan A., Choudhary S., Zhang Y., Fields J.Z., Keshavarzian A. Ethanol-induced barrier dysfunction and its prevention by growth factors in human intestinal monolayers: evidence for oxidative and cytoskeletal mechanisms. J Pharmacol Exp Ther 1999; 291:1075-85.
16. Berkowitz D., Peri R., Lavy A., Kessel A. Increased Toll-like receptor 9 expression by B cells from inflammatory bowel disease patients. Hum Immunol 2013; 74 (Suppl. 12):1519-23.
17. Blikslager A.T., Moeser A.J., Gookin J.L., Jones S.L., Podle J. Restoration of barrier function in injured intestinal mucosa. Physiol Rev 2007; 87:545-64.
18. Broer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 2008; 88:249-86.
19. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes 2008; 57:1470-81.
20. Chu H., Pazgier M., Jung G., Nuccio S.P., Castillo P.A., de Jong M.F., et al. Human alpha-defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets. Science 2012; 337 (Suppl. 6093):477-81.

21. Coombes J.L., Siddiqui K.R., Arancibia-Carcamo C.V., Hall J., Sun C.M., Belkaid Y., Powrie F. A functionally specialized population of mucosal CD103⁺ DCs induces Foxp3⁺ regulatory T cells via a TGF- β and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med* 2007; 204:1757-64.
22. Craig L Maynard, Charles O Elson, Robin D Hatton, Casey T Weaver. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489:231-41.
23. Denizot J., Sivignon A., Barreau F., Darcha C., Chan H.F., Stammers C.P., Hofman P., Darfeuille-Michaud A., Barnich N. Adherent-invasive Escherichia coli induce claudin-2 expression and barrier defect in CEABAC10 mice and Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18 (Suppl. 2):294-304.
24. Desai D., Faubion W.A., Sandborn W.J. Review Article: Biological Activity Markers in Inflammatory Bowel Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:247-25.
25. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M., Gill S.R., Nelson K.E., Relman D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308 (Suppl. 5728):1635-8.
26. Fahlgren A., Hammarström S., Danielsson A., Hammarström M.L. Increased expression of antimicrobial peptides and lysozyme in colonic epithelial cells of patients with ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 131 (Suppl. 1):90-101.
27. Farquhar M.G., Palade G.E. Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol* 1963; 17:375-412.
28. Ferraris R.P., Diamond J. Regulation of intestinal sugar transport. *Physiol Rev* 1997; 77:257-302.
29. Fleming L.L., Floch M.H. Digestion and absorption of fiber carbohydrate in the colon. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:507-11.
30. Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13780-5.
31. Furuse M., Hata M., et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol* 2002; 156 (Suppl. 6):1099-111.
32. Gardiner K.R., Halliday M.I., Barclay G.R., Milne L., Brown D., Stephens S., Maxwell R.J., Rowlands B.J. Significance of systemic endotoxaemia in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 36:897-901.
33. Gumbiner B. Breaking through the tight junction barrier. *J Cell Biol* 1993; 123:1631-3.
34. Hammer H.F. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2011; 29:550-3.
35. Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778:660-9.
36. Hedl M., Li J., Cho J.H., Abraham C. Chronic stimulation of Nod2 mediates tolerance to bacterial products. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:19440-5.
37. Heller F., Florian P., Bojarski C., Richter J., Christ M., Hillenbrand B., Mankertz J., Gitter A.H., Bürgel N., Fromm M., Zeitz M., Fuss I., Strober W., Schulzke J.D. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129 (Suppl. 2):550-64.
38. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H., Lesage S., Cézard J.P., Belaiche J., Almer S., Tysk C., O'Morain C.A., Gassull M., Binder V., Finkel Y., Cortot A., Modigliani R., Laurent-Puig P., Gower-Rousseau C., Macry J., Colombel J.F., Sahbatou M., Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411 (Suppl. 6837):599-603.
39. Iebba V., Aloï M., Civitelli F., Cucchiara S. Gut microbiota and pediatric disease. *Dig Dis* 2011; 29:531-9.
40. Johansson M.E.V., Larsson J.M.H., Hansson G.C. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:4659-65.
41. Krishnan S., Ramakrishna B.S., Binder H.J. Stimulation of sodium chloride absorption from secreting rat colon by short-chain fatty acids. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (Suppl. 9):1924-30.
42. Krug S.M., Bojarski C., Fromm A., Jörg Dieter J.S., Fromm M. Tricellulin in Crohn's disease and ulcerative colitis. *FASEB J* 2010 (Meeting Abstract Supplement) 998. 1.
43. Kunzelmann K., Mall M. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev* 2002; 82:245-89.
44. Laukoetter M.G., Nava P., Nusrat A. Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (Suppl. 3):401-7.
45. Leal R.F., Milanski M., Ayrizono Mde L., Coope A., Rodrigues V.S., Portovedo M., Oliveira L.M., Fagundes J.J., Coy C.S., Velloso L.A. Toll-like receptor 4, F4/80 and pro-inflammatory cytokines in intestinal and mesenteric fat tissue of Crohn's disease. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6(Suppl. 2):98-104.
46. Lesage S., Zouali H., Cézard J.P., et al. CARD 15/NOD2 mutational analysis and genotype/phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70:845-57.
47. Louis P., Scott K.P., Duncan S.H., Flint H.J. *J Appl Microbiol* 2007; 102 (Suppl. 5):1197-208.
48. Lu C., Chen J., Xu H.G., Zhou X., He Q., Li Y.L., Jiang G., et al. MIR106B and MIR93 Prevent Removal of Bacteria From Epithelial Cells by Disrupting ATG16L1-Mediated Autophagy. *Gastroenterology* 2014; 146 (Suppl. 1):188-99.
49. Lu X.C., Tao Y., Wu C., Zhao P.L., Li K., Zheng J.Y., Li L.X. Association between variants of the autophagy related gene — IRGM and susceptibility to Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8 (Suppl. 11).
50. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., et al. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci* 2008; 13:453-61.
51. Merle U. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation. *Endocrinology* 2007; 148 (6):2663-8.
52. Ogura Y., Lala S., Xin W., Smith E., Dowds T.A., Chen F.F., et al. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. *Gut* 2003; 52 (Suppl. 11):1591-7.
53. Oh J.E., Lee H.K. Modulation of pathogen recognition by autophagy. *Front Immunol* 2012; 3:44.
54. O'Neil D.A., Porter E.M., Elewaut D., Anderson G.M., Eckmann L., Ganz T., Kagnoff M.F. Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *J Immunol* 1999; 163 (Suppl. 12):6718-24.
55. Oppenheim J.J., Yang D. Review Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol* 2005; 17 (Suppl. 4):359-65.
56. Ortiz-Masiá D., Cosín-Roger J., Calatayud S., Hernández C., Alós R., Hinojosa J., Apostolova N., Alvarez A., Barrachina M.D. Hypoxic macrophages impair autophagy in epithelial cells through Wnt1: relevance in IBD. *Mucosal Immunol* 2013.
57. Østvik A.E., Granlund A.V., Torp S.H., Flatberg A., Beisvåg V., Waldum H.L., Flo T.H., Espevik T., Damås J.K., Sandvik A.K. Expression of Toll-like receptor-3 is enhanced in active inflammatory bowel disease and mediates the excessive release of lipocalin 2. *Clin Exp Immunol* 2013; 173 (Suppl. 3):502-11.
58. Parkes M., Barrett J.C., Prescott N.J., Tremelling M., Anderson C.A., Fisher S.A., Roberts R.G., Nimmo E.R., et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2007; 39 (Suppl. 7):830-2.
59. Podolsky D.K. Mucosal immunity and inflammation. V. Innate mechanisms of mucosal defense and repair: the best

- offense is a good defense. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1999; 277:495-9.
60. Rioux J.D., Xavier R.J., Taylor K.D., Silverberg M.S., Goyette P., Huett A., Green T., Kuballa P., Barmada M.M., Datta L.W., Shugart Y.Y., Griffiths A.M., Targan S.R., Ippoliti A.F., Bernard E.J., Mei L., Nicolae D.L., Regueiro M., Schumm L.P., Steinhart A.H., Rotter J.I., Duerr R.H., Cho J.H., Daly M.J., Brant S.R. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39 (Suppl. 5):596-604.
 61. Roediger W.E., Duncan A., Kapaniris O., Millard S. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition: implications for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 104:802-9.
 62. Rosenthal R., Milatz S., Krug S.M., Oelrich B., Schulzke J.D., et al. Claudin-2, a component of the tight junction, forms a paracellular water channel. *J Cell Sci* 2010; 123:1913-21.
 63. Salzman H.N., Ghosh D., Huttner K.M., Paterson Y., Bevins C.L. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature* 2003; 422 (Suppl. 6931):522-6.
 64. Salzman N.H., Hung K., Haribnai D., Chu H., et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11 (Suppl. 1):76-83.
 65. Sandborn W., Rogler G. The keys to IBD 2010: Treatment, diagnosis and pathophysiology. *Peprint Dig Dis* 2010; 28(3).
 66. Schaubert J., Rieger D., Weiler F., Wehkamp J., Eck M., Fellermann K., Scheppach W., Gallo R.L., Stange E.F. Heterogeneous expression of human cathelicidin hCAP18/LL-37 in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18 (Suppl. 6):615-21.
 67. Schmid D., Pypaert M., Münz C. Antigen-loading compartments for major histocompatibility complex class II molecules continuously receive input from autophagosomes. *Immunity* 2007; 26 (Suppl. 1):79-92.
 68. Schneeberger E.E., Lynch R.D. Structure, function, and regulation of cellular tight junctions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1992; 262:647-61.
 69. Segain J.P., Raingeard de la Blétière D., Bourreille A., Leray V., Gervois N., Rosales C., Ferrier L., Bonnet C., Blottière H.M., Galmiche J.P. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 2000; 47:397-403.
 70. Seksik P., Rigottier-Gois L., Gramet G., Sutren M., Pochart P., Marteau P., et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003; 52:237-42.
 71. Sepehri S., Kotłowski R., Bernstein C.N., Krause D.O. Microbial diversity of inflamed and noninflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13 (Suppl. 6):675-83.
 72. Török H.P., Glas J., Tonenchi L., Mussack T., Folwaczny C. Polymorphisms of the lipopolysaccharide-signaling complex in inflammatory bowel disease: association of a mutation in the Toll-like receptor 4 gene with ulcerative colitis. *Clin Immunol* 2004; 112 (Suppl. 1):85-91.
 73. Tsukita S., Furuse M., Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:285-93.
 74. Turksen K., Troy T.C. Barriers built on claudins. *J Cell Sci* 2004; 117:2435-47.
 75. Van Itallie C.M., Anderson J.M. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu Rev Physiol* 2006; 68:403-29.
 76. Vanhoutvin S.A., Troost F.J., Hamer H.M., Lindsey P.J., Koek G.H., Jonkers D.M., Kodde A., Venema K., Brummer R.J. Butyrate-induced transcriptional changes in human colonic mucosa. *PLoS One* 2009; 4:6759.
 77. Watanabe T., Asano N., Murray P.J., et al. Muramyl dipeptide activation of nucleotide-binding oligomerization domain protects mice from experimental colitis. *J Clin Invest* 2008; 118:545-59.
 78. Wehkamp J., Harder J., Weichenthal M., Mueller O., Herrlinger K.R., Fellermann K., Schroeder J.M., Stange E.F. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9 (Suppl. 4):215-23.
 79. Wehkamp J., Salzman N.H., Porter E., et al. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 (Suppl. 50):18129-34.
 80. Willing B.P., Dicksved J., Halfvarson J., Andersson A.F., Lucio M., Zheng Z., et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010; 139:1844-54.
 81. Yeretssian G. Review Effector functions of NLRs in the intestine: innate sensing, cell death, and disease. *Immunol Res* 2012; 54 (Suppl. 1-3):25-36.
 82. Zeissig S., Burgel N., Gunzel D., Richter J., Mankertz J., Wahnschaffe U., et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 2007; 56:61-72.

Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы

Д. В. Пилиев, С. И. Ачкасов, Т. К. Корнева, О. И. Сушков

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

Antibiotic-associated diarrhea: state-of-the-art

D. V. Piliyev, S. I. Achkasov, T. K. Korneva, O. I. Sushkov

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

Цель обзора. Проанализировать современные представления об антибиотикоассоциированной диарее, определить ее место в структуре общей заболеваемости.

Основные положения. Широкое применение антибиотиков во всех сферах медицины наряду с полезными выявило ряд существенных побочных эффектов, одним из которых является антибиотикоассоциированная диарея. Крайнее и наиболее тяжелое проявление последней — это псевдомембранозный колит, вызываемый токсинпродуцирующими штаммами *Clostridium difficile*. Этот возбудитель в современном мире приобрел достоверную связь с больницами и домами престарелых, а значит, теперь также может распространиться и в амбулаторных условиях. Мутации, приводящие к антибиотикоустойчивости, увеличивающие производство токсинов или способствующие споруляции, значительно повышают вирулентность и распространенность этих условно-патогенных микроорганизмов.

Заключение. Требуется дальнейшие исследования по выработке эффективных методов профилактики и лечения антибиотикоассоциированной диареи и особенно ее наиболее тяжелого осложнения — псевдомембранозного колита. Необходимо ограничивать использование антибиотиков, вырабатывая жесткие показания к их применению.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, антибиотики, пробиотики, профилактика, лечение.

The aim of review. To analyse modern concepts on antibiotic-associated diarrhea, to determine its place in the pattern of total morbidity.

Key points. Wide antibiotic application in all sections of medicine along with beneficial action has series of essential side effects, including antibiotic-associated diarrhea. Its extreme and most severe manifestation is pseudomembranous colitis, caused by toxin-producing *Clostridium difficile* strains. This etiological agent in modern world has got significant association with hospitals and assisted-care facilities, therefore it can spread in out-patient conditions as well at the present time. Mutations resulting in antibiotic resistance, increasing toxin production or promoting sporulation, considerably increase virulence and prevalence of these opportunistic microorganisms.

Conclusion. The further studies on development of effective prophylactic and treatment methods of antibiotic-associated diarrhea are required, especially for most severe complication — pseudomembranous colitis. It is necessary to limit application of antibiotics, develop strict indications to their application.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, antibiotics, probiotics, prophylaxis, treatment.

Пилиев Дмитрий Васильевич — аспирант отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ

«ГНЦ колопроктологии». Контактная информация: dr.piliyev@outlook.com; 123423, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2

Piliyev Dmitry V — post-graduate student, department of oncology and surgery of the colon, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: dr.piliyev@outlook.com; 123423, Moscow, Salyam Adilya street, 2

Ачкасов Сергей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «ГНЦ колопроктологии». Контактная информация: achkasovy@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2

Achkasov Sergey I — MD, PhD, professor, head of department of oncology and surgery of the colon, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: achkasovy@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam Adilya street, 2

Изобретение пенициллина А. Флемингом в 1929 г. можно назвать революцией в медицине. Широкое применение антибиотиков во всех сферах медицинской практики наряду с полезными выявило ряд существенных побочных эффектов, одним из которых является *антибиотикоассоциированная диарея* (ААД). Крайнее и наиболее тяжелое проявление последней — это *псевдомембранозный колит* (ПМК). В зарубежной литературе в качестве синонимов ААД также используются термины «нозокомиальный колит», «антибиотикоассоциированный колит» [17].

ПМК впервые описан американским хирургом J. Finney в 1893 г. у молодой женщины, перенесшей резекцию желудка по поводу опухоли пилорического отдела. У пациентки развилась тяжелая диарея, повлекшая смерть на 15-е сутки. На аутопсии в кишечнике были выявлены фибриновые «дифтеритические» мембраны, что и послужило основанием для введения в практику данного термина. Сегодня считают, что наиболее частой причиной ААД является грамположительная бактерия *Clostridium difficile* [3, 11]. *Clostridium*-ассоциированная диарея составляет от 20 до 45% всех случаев ААД [11, 35]. В подавляющем же большинстве случаев причиной ААД является избыточный рост других микроорганизмов (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp.). Такая диарея носит название «идиопатической» [4, 5, 7, 12, 14, 33].

I. Hall и E. O'Toole впервые выявили *C. difficile* в кишечном содержимом людей в 1935 г. при исследовании микрофлоры новорожденных, однако этиологическая роль этих микроорганизмов в развитии антибиотикоассоциированной диареи, и в первую очередь псевдомембранозного колита, установлена только в 70-х годах прошлого века (Larson и соавт.) [8].

Clostridium difficile — это грамположительные, спорообразующие, облигатно-анаэробные бактерии. Они могут существовать в виде вегетирующих форм и спор. Последние устойчивы к нагреванию и способны к длительному, до 22 нед, существованию во внешней среде. Оптимальная температура роста вегетативных форм составляет от 30 до 37 °С. Основной путь передачи — фекально-оральный. Возбудитель может передаваться от больных, которые являются резервуаром инфекции, от посетителей и других пациентов, являющихся бессимптомными носителями патогенного агента. Заражение может произойти также через загрязненные руки, перчатки, одежду обслуживающего медицинского персонала, поверхность мебели, пола, стен и подоконников в помещениях медицинского учреждения. Для предотвращения подобного пути передачи инфекции предусмотрены «Санитарно-эпидемиологические требования

к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» [13].

Возбудитель чувствителен к хлоргексидину, но не поддается влиянию антисептиков, содержащих алкоголь. Вегетирующие формы *C. difficile* погибают под воздействием желудочного сока только при очень низких значениях pH — от 1 до 3,5 и выживают при pH 4 и более [24]. При этом стоит подчеркнуть, что споры при низких значениях pH не гибнут [10]. *C. difficile*, не продуцирующие токсины, относятся к сапрофитной флоре. Их роль в процессе метаболизма важна [9, 16]. Однако *C. difficile*, продуцирующие токсины, переходят из разряда сапрофитов в группу патогенов как возбудители псевдомембранозного колита.

Факторы вирулентности *C. difficile*:

1. Токсин А (энтеротоксин) — биологический эффект связан со способностью к хемотаксису, индукцией геморрагического некроза, образованием цитокинов с последующей гиперсекрецией жидкости.

2. Токсин В (цитотоксин) — индуцирует деполимеризацию актина с разрушением клеточного скелета.

3. Фактор адгезии — опосредует присоединение бактерий к клеткам толстой кишки.

4. Гиалуронидаза — вызывает расщепление гиалуроновой кислоты.

5. Спорообразование — способ выживания в неблагоприятных условиях в течение нескольких месяцев [2, 20].

Установлено, что патогенное действие *C. difficile* обусловлено выработкой этими микроорганизмами следующих токсинов — энтеротоксина А и цитотоксина В. Оба токсина представляют собой белки с высокой молекулярной массой, способные связываться со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки и проникать через клеточные мембраны, что вызывает значительное экссудативное воспаление слизистой оболочки и лизис клеток — клинически это проявляется водянистой диареей.

Патогенетические механизмы развития *идиопатической ААД* (ИААД) остаются недостаточно изученными. Наиболее вероятным из них считается нарушение состава кишечной микрофлоры, в результате чего развивается чрезмерная деконъюгация желчных кислот, поступающих в просвет толстой кишки и стимулирующих секрецию хлоридов и воды (секреторная диарея) [5, 12, 17, 22]. Диарея может развиваться также из-за стимуляции двигательной активности кишечника собственно антибактериальным препаратом (например, клавулановой кислотой) — гиперкинетическая диарея. В других случаях она возникает вследствие неполного всасывания некоторых антибиотиков из просвета кишечника (цефоперазон и цефиксим) — гиперосмолярная диарея.

Ю. О. Шутьпековой (2007) были предложены критерии дифференциальной диагностики ИААД и диареи, связанной с инфекцией *C. difficile*. При этом назначение клиндамицина, цефалоспоринов и ампициллина является наиболее частой причиной, приводящей к развитию *C. difficile*-связанной диареи. В свою очередь, амоксициллина клавуланат, цефиксим и цефоперазон чаще всего вызывают ИААД. Автором подчеркивается связь дозы применяемого антибиотика и вероятности развития того или иного типа диареи: при *C. difficile*-ассоциированной диарее она слабая. ААД обычно развивается при использовании высоких доз антибиотиков. Отмена препарата нередко ведет к разрешению диареи. В случае же с *C. difficile*-связанной диареей последняя персистирует даже после прекращения применения антибиотика. При этом в кале лейкоциты выявляются у 50–80% пациентов, а при ИААД они не обнаруживаются [17].

Во время колоноскопии и компьютерной томографии у 50% больных, страдающих *C. difficile*-связанной диареей, выявляются признаки колита, при идиопатической ААД патологические изменения не определяются. Тяжелыми осложнениями *C. difficile*-ассоциированной диареи являются токсический мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация, тогда как при ИААД они развиваются крайне редко. С эпидемиологической точки зрения ИААД — это спорадические случаи, а для *C. difficile*-связанной диареи характерны внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство. Как уже было сказано, для лечения ИААД достаточно отмены антибиотика, назначения антидиарейных средств, пробиотиков. При *C. difficile*-связанной диарее препаратами этиотропной терапии являются ванкомицин и метронидазол [4, 14, 40].

Появление антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита связано с нарушением состава нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) под воздействием антибиотиков. Микрофлора кишечника образует стабильную экосистему, что обеспечивает защиту от внедрения других микроорганизмов. Особенность микробной экологии толстой кишки — это абсолютное преобладание в ней анаэробных бактерий, находящихся в соотношении с аэробами 1000:1, и плотность популяции около 10¹² микробных тел на 1 г фекалий [1]. Несмотря на столь высокий популяционный уровень эндогенной микрофлоры в толстой кишке, данный микробиоценоз легко нарушается, особенно под действием антибиотиков или других внешних факторов, а восстанавливается исключительно медленно [1, 12].

Антибиотики нарушают состав и функционирование флоры, создают условия для избыточного роста определенных микробов, в том числе

патогенных и условно-патогенных, и приводят к уменьшению колонизационной резистентности [3–5, 12], что сопровождается диареей. Следует помнить, что ни доза, ни кратность, ни даже способ введения препарата не влияют на возможность развития псевдомембранозного колита. Описаны клинические случаи, когда даже однократное введение антибиотика приводило к развитию ПМК [12, 18, 38].

Согласно современным представлениям, диагноз ААД следует подозревать у любого пациента с диареей, который получал антибиотики в течение предыдущих 2 мес, и/или при диарее, которая возникает через 72 ч и более после госпитализации [4]. В общей популяции населения появление симптомов ААД встречается у 5–30% лиц, получающих антибиотики [7, 14, 15, 33].

Выделяют две группы факторов, повышающих риск развития ААД. Первая группа связана с применением антибиотиков широкого спектра действия (амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины II–III поколения, клиндамицин), длительным проведением антибиотикотерапии (большая продолжительность, повторное лечение), использованием комбинации нескольких препаратов, применением антибиотиков, выводящихся с желчью. Вторая группа факторов связана с самим пациентом. Более тяжелые формы ААД развиваются у лиц преклонного возраста (старше 65 лет), имеющих хронические заболевания ЖКТ, тяжелое основное заболевание, а также иммунную недостаточность. Длительный период госпитализации также является неблагоприятным фактором, утяжеляющим течение ААД [3, 5, 8, 14, 18, 19, 22, 29, 31].

T. J. Louie и соавт. выявили важную закономерность: по результатам проведенного ими проспективного исследования неудачи в лечении и частота рецидивов *C. difficile*-инфекции непрерывно увеличиваются после 40 лет [29].

Ретроспективный анализ лечения 219 больных с колоректальным раком разной локализации, оперированных с наложением первичного анастомоза, был проведен корейскими исследователями H. Y. Chang и соавт. [19]. Авторы выявили развитие *Clostridium*-ассоциированного колита в 6,8% случаев. Кроме того, многофакторный анализ показал, что установленный в дооперационном периоде в связи с непроходимостью кишечника опухолевого генеза металлический стент является независимым фактором риска возникновения колита после операции ($p=0,001$). Частота развития *Clostridium*-ассоциированного колита среди пациентов старше 60 лет была выше — различие статистически значимо ($p=0,025$).

M. Z. Wilson и соавт. [39] проанализировали течение послеоперационного периода у 1000 больных, которым было выполнено закрытие двустольных илеостом в период с 2004 по 2008 г.

Установлено, что в 1,6% случаев развились явления *Clostridium*-ассоциированного колита. Средняя продолжительность пребывания в стационаре таких пациентов оказалась на 11,5 дня дольше, чем у больных с неосложненным течением заболевания ($p < 0,0001$). Соответственно стоимость госпитализации также достоверно увеличилась ($p < 0,0001$). При этом не отмечено разницы в частоте смертельных исходов между группами.

Таким образом, развитие *Clostridium*-ассоциированного колита после закрытия илеостом является редким и серьезным осложнением. Пациенты, подвергающиеся закрытию стомы, относятся к группе высокого риска неблагоприятного исхода при возникновении этого осложнения. При первых же признаках развития болезни необходима агрессивная интенсивная терапия [39].

Считается, что провоцирующими агентами по отношению к псевдомембранозному колиту, кроме антибактериальных препаратов, являются также препараты, уменьшающие кислотность желудочного сока — ингибиторы протонной помпы (ИПП) и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов [24, 26, 28, 41]. По данным К.А. Yearsley и соавт., у лиц, получающих ИПП, на фоне проводимой терапии риск рецидива ПМК в 4,17 раза выше, чем у больных контрольной группы. С.С. Kwok и соавт., проведя мета-анализ 42 исследований (30 «случай—контроль», 12 когортные), включавших 313 000 пациентов, выявили, что блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов в этом отношении более безопасны [28].

К группе повышенного риска развития ПМК следует относить больных после трансплантации органов и тканей [23, 25]. Так, *C. difficile* считают основной причиной нозокомиальной диареи у пациентов после пересадки сердца, паренхиматозных органов. В исследовании D. Kaweckі и соавт. [25] у 63% человек с диареей после ортотопической трансплантации печени результаты исследования на токсины *C. difficile* оказались положительными, что скорее всего связано с приемом иммунодепрессивных препаратов, применяемых после подобного рода операций.

Частота выявления *C. difficile* среди взрослого населения составляет от 3 до 15%. Доля популяции указанных бактерий в составе нормальной микрофлоры кишечника здорового взрослого человека не превышает 0,01–0,001% [12, 17]. У здоровых детей первого года жизни, в том числе у новорожденных, *C. difficile* обнаруживают в 30–90% случаев, но при этом токсинопродуцирующие штаммы практически не выявляются [16]. Развитие ПМК для данной возрастной категории нетипично. Однако неблагоприятные факторы приводят к появлению токсинопродуцирующих *C. difficile* и в этой возрастной группе [12].

При приеме антибиотиков, ингибирующих резидентную флору (клиндамицин, ампициллин,

цефалоспорины), частота носительства *C. difficile* варьирует от 15 до 40% [7, 17].

По наблюдениям ряда авторов [5, 7, 17], существует зависимость частоты развития ААД от вида применяемого антибиотика. Чаще всего диарея возникает на фоне назначения клиндамицина и линкомицина (20–30%), второе место принадлежит амоксилаву (10–25%). Отдельную позицию занял цефиксим (15–20%). Применение ампициллина приводит к развитию ААД в 5–10% случаев. На пятом месте (2–5%) другие цефалоспорины и макролиды (эритромицин, кларитромицин). Реже всего диарею вызывают фторхинолоны, а также триметоприм-сульфаметоксазол (1–2%).

По сведениям С.Р. Kelly и соавт. заболеваемость *Clostridium*-ассоциированной диареей у пациентов в клиниках постоянно повышается начиная с 30 случаев на 100 000 в 1990 г. до 84 случаев в 2005 г. [22]. Интересен тот факт, что заболеваемость имеет географические отличия [37]. Например, в районе Квебек (Канада) в 2003 г. она увеличилась в 4 раза и достигла 92,2 случая на 100 000 населения [31]. Этот процесс может быть связан также с ростом вирулентности самого микроорганизма. Так, некоторые вспышки *Clostridium*-ассоциированной диареи были связаны со штаммами, относящимися к североамериканскому Pulsed Field типу 1 и ПЦР-риботипу 027 (NAP1/027). Этот штамм характеризуется усиленной продукцией токсинов А/В, резистентностью к фторхинолонам и продукцией бинарного токсина. Роль бинарного токсина не совсем ясна. Известно, что он может увеличивать вирулентность токсинов А и В. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (США), колиты, вызванные вирулентным штаммом NAP1/027, были зарегистрированы на территории почти всех штатов Америки и в ряде стран Европы [4, 31]. В Соединенных Штатах [30] и в Европе [4] повысились также общая заболеваемость и смертность, связанные с *C. difficile*-инфекцией. В Англии, например, первичная смертность возросла с 499 случаев в 1999 г. до 3393 случаев в 2006 г. [22].

Стоит отметить, что лечение ААД представляет серьезную социально-экономическую проблему. Так, в США лечение по поводу данного заболевания получают около 20 000 больных в год [4].

Развернутая клиническая картина ААД обычно проявляется в период с 4-го по 10-й день после начала приема антибиотиков. Ранними симптомами являются: чувство абдоминального дискомфорта или болей, возможны тенезмы, вздутие живота. Частый водянистый стул — основной признак антибиотикоассоциированной диареи. В случае легкого течения она протекает без повреждения слизистой оболочки кишечника и видимого воспаления при эндоскопическом исследова-

нии. Достаточно характерны водянистая диарея с частотой стула до 10 раз в сутки, умеренная боль в животе, отсутствие лихорадки, лейкоцитоза, мальабсорбции. Отмена антибиотика приводит к прекращению диареи через 3–4 дня. При ААД среднетяжелого течения: частота стула 10–15 раз в сутки, наблюдаются боль в животе, лихорадка до 39 °С, умеренная дегидратация, лейкоцитоз в общем анализе крови [4, 7, 14].

При легкой и средней степени тяжести болезни специального лечения, как правило, не требуется, достаточно прекратить применение антибиотиков и симптомы купируются сами по себе в течение нескольких дней.

ААД тяжелого течения проявляется в виде ПМК, который является в хирургической практике наиболее значимой формой *C. difficile*-ассоциированного колита и характеризуется тяжелой интоксикацией, гектической лихорадкой до 40 °С, схваткообразными болями в животе, частым, до 30 раз в сутки, жидким водянистым стулом, нередко с примесью слизи и крови, лейкоцитозом 20–30×10⁹/л, достигающим в отдельных случаях до 50×10⁹/л [5]. Выявляются также экссудативная энтеропатия и синдром мальабсорбции, что приводит к развитию гипоальбуминемии, гипопроteinемии и отеков.

Осложнениями ПМК чаще всего бывают электролитные нарушения, артериальная гипотония, дегидратация. К более редким, но наиболее серьезным осложнениям относятся перфорация кишки и перитонит, токсический мегаколон. Для эндоскопической картины характерны достаточно специфичные макроскопические изменения толстой кишки [17] — наличие псевдомембран, состоящих из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином. Псевдомембраны на слизистой оболочке кишки обнаруживаются при среднетяжелых и тяжелых формах ПМК и имеют вид желтовато-зеленоватых бляшек, мягких, но плотносвязанных с подлежащими тканями, диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров на слегка приподнятом основании. На месте отторгающихся мембран могут обнаруживаться язвы. Слизистая оболочка между мембранами выглядит неизменной. Образование подобных псевдомембран — достаточно специфичный признак ПМК который может служить дифференциально-диагностическим отличием от язвенного колита, болезни Крона, ишемического колита [17]. У 35% больных псевдомембранозным колитом локализация воспалительных изменений ограничена толстой кишкой, в остальных случаях в патологический процесс вовлекается и тонкая кишка [8, 11, 17, 23].

А. К. Дуда и соавт. выделяют три эндоскопические стадии развития ПМК, которые могут одновременно определяться на различных участках слизистой:

1. Катаральное воспаление. Эта стадия характеризуется отеком и гиперемией слизистой оболочки пораженного отдела кишки.

2. Эрозивно-геморрагическое поражение. Визуализируются отдельные эрозивно-измененные участки слизистой.

3. Псевдомембранозное поражение. При этой стадии образуются псевдомембраны на фоне резко выраженных воспалительно-геморрагических изменений.

На основании данных гистологической картины выделяют три сменяющие друг друга стадии [5]:

I — мозаичный некроз эпителия с экссудацией фибрина и нейтрофилов;

II — появление язв, покрытых кратероподобными наложениями;

III — появление более обширного некротического и язвенного поражения с формированием псевдомембран, состоящих из муцина, фибрина, лейкоцитов, обломков энтероцитов и микробных клеток, которые чаще обнаруживаются в прямой и сигмовидной ободочной кишке.

При микроскопическом исследовании псевдомембрана содержит некротизированный эпителий, обильный клеточный инфильтрат и слизь. В мембране происходит размножение микроорганизмов. В подлежащей интактной слизистой оболочке и подслизистой основе видны полнокровные сосуды [17].

Точная диагностика ПМК базируется на четырех основных признаках [17]:

1. Возникновение диареи после приема антибиотиков.

2. Выявление характерных макроскопических изменений толстой кишки.

3. Своеобразная микроскопическая картина.

4. Доказательство этиологической роли *C. difficile*.

Сочетание характерных изменений слизистой толстой кишки с наличием псевдомембран, выявляемых при эндоскопическом осмотре, а также лабораторное подтверждение наличия токсинов А и В в кишечном отделяемом больного делают установление диагноза *Clostridium*-ассоциированного колита обоснованным [12]. Выделяют следующие виды тестов для выявления клостридиальных токсинов [5, 6, 9]:

— цитотоксический копрологический тест: чувствительность 95%, специфичность 99%, результат в течение 2–3 дней;

— иммуноферментный тест для определения токсинов А и В *C. difficile* в образцах кала: чувствительность 97,5%, специфичность 95,5%;

— ПЦР (полимеразная цепная реакция) на токсин В: чувствительность 96%, специфичность 100%, результат в течение нескольких часов.

Реакция латекс-агглютинации для выявления токсина А позволяет менее чем за 1 ч обнаружить

его наличие в фекалиях, однако чувствительность и специфичность данного метода невысокие — 80 и 86% соответственно.

При установлении диагноза ПМК следует изолировать пациента в целях профилактики заражения окружающих лиц, так как диарею, обусловленную микроорганизмами *C. difficile*, можно квалифицировать как инфекционную [17], и незамедлительно начать лечение. Прежде всего необходимо отменить антибиотики, на фоне которых развилось заболевание.

Лечение ПМК должно включать следующие компоненты [5]:

- этиотропную терапию, предусматривающую санацию *C. difficile* в кишечнике;
- сорбционную терапию, направленную на удаление микробных тел и их токсинов;
- устранение дегидратации и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса;
- восстановление микробной экосистемы кишечника.

Этиотропная терапия при ПМК преследует две основные цели: купирование воспалительного процесса в кишечнике и санацию кишечника от спор *C. difficile*. Основными препаратами для этого на сегодняшний день являются ванкомицин и метронидазол. Несмотря на резкое увеличение в последнее десятилетие частоты и тяжести *C. difficile*-инфекции, эти два антибиотика остаются препаратами выбора практически у всех больных с данной инфекцией [22, 40, 42].

До 80-х годов прошлого века, когда псевдомембранозный колит встречался не так часто, считалось, что метронидазол и ванкомицин обладают равной эффективностью и переносимостью. Результаты более поздних исследований свидетельствуют об одинаковой эффективности указанных препаратов для лечения легких форм ПМК (90 и 98% клинического ответа соответственно) [22].

По данным проспективного рандомизированного контролируемого исследования, представленного С. Р. Kelly и соавт., метронидазол остается препаратом первой линии в лечении *C. difficile*-инфекции средней степени тяжести из-за своей низкой стоимости. Кроме того, он способствует профилактике распространения ванкомицин-резистентных штаммов. С другой стороны, при тяжелой форме ПМК излечение наступает у 76% больных в случае применения метронидазола по сравнению с 97% при использовании ванкомицина [12, 22], который, по результатам недавно проведенных проспективных контролируемых исследований, может быть рекомендован в качестве препарата первой линии, так как значительно уменьшает симптомы заболевания и обладает меньшим риском неудачи в терапии пациентов с тяжелой формой ПМК [22, 40].

Альтернативными антибактериальными препаратами, наиболее часто применяемыми при лече-

нии ПМК, являются рифаксимин, тейкопланин, фидаксомицин, бацитрацин.

Рифаксимин обладает широким спектром противомикробной активности, включающим воздействие на большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий, что при специфическом лечении *C. difficile*-инфекции ограничивает применение этого препарата.

В 2007 г. Cochrane Collaboration был выполнен мета-анализ, посвященный изучению антибиотикотерапии *Clostridium*-ассоциированной диареи у взрослых, и доказана большая эффективность *тейкопланина* по сравнению с ванкомицином и метронидазолом. В то же время только в одном из включенных исследований проводился контроль с помощью плацебо. Небольшой размер выборки и методологические ошибки ограничивают возможность интерпретации сделанных выводов [14].

В двух клинических исследованиях, в которых пациенты с инфекцией, вызванной клостридиями, получали или фидаксомицин, или ванкомицин, было показано меньшее количество рецидивов заболевания на фоне терапии фидаксомицином [40]. Это подтверждается и другими исследованиями, где указывается, что риск рецидива при использовании фидаксомицина на 60% меньше, чем при лечении ванкомицином [29]. Одномоментное применение нескольких антибиотиков из разных групп, обусловленное клинической необходимостью при лечении основного заболевания, увеличивает частоту рецидивов *C. difficile*-инфекции как в группе с использованием фидаксомицина, так и в группе лечения ванкомицином [32]. Однако фидаксомицин был значительно эффективнее, чем ванкомицин, в достижении клинического улучшения и профилактике рецидивов, что подтверждено даже при совместном применении других антибиотиков в связи с основным заболеванием — в 90 и 79,4% случаев соответственно [32].

По данным А. К. Дуда и соавт., *бацитрацин* существенно реже используется для лечения ПМК из-за вариабельности и нестабильности фармакологического эффекта в отношении *C. difficile*, возможного токсического воздействия на почки, поэтому предпочтение отдают ванкомицину и метронидазолу [5]. Высокая стоимость препарата, частота развития побочных реакций также ограничивают его применение.

С целью сорбции и удаления клостридиальных токсинов и микробных тел из просвета кишечника большинство авторов рекомендуют назначение энтеросорбентов и препаратов, понижающих адгезию микроорганизмов на колоноцитах (*диосмектит*, *колестирамин*, *полигидрат полиметилсилоксана*) [5, 14, 17]. Назначение антидиарейных средств и спазмолитиков проти-

вопоказано из-за опасности развития токсического мегаколон.

По сообщению Ю.О. Шутьпековой, в настоящее время большое внимание уделяется изучению эффективности различных препаратов класса *пробиотиков*, в состав которых входят представители основной микрофлоры кишечника. Лечебный эффект пробиотиков объясняется тем, что микроорганизмы, входящие в их состав, замещают функции собственной нормальной кишечной микрофлоры. По мнению А.К. Дуда [5], такое лечение предупреждает появление хронической *C. difficile*- или другой инфекции, которая может вызвать у части пациентов иные состояния — запор, воспалительные и функциональные заболевания кишечника.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании S. Plummer и соавт. изучены результаты лечения 138 взрослых больных, из которых в одной группе (69) назначались антибиотики плюс плацебо, в другой (69) параллельно с антибиотиками применялись пробиотики, содержащие *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Авторами была показана достоверная разница в выявлении токсинов *C. difficile* в обеих группах. Когда все образцы кала были исследованы, только 46% пациентов из группы, где применялись пробиотики, были токсинпозитивны против 78% из группы получавших плацебо [34].

Трудность сравнительной оценки эффективности различных пробиотиков заключается в том, что в настоящее время отсутствуют фармакокинетические модели для исследования у человека сложных биологических веществ, состоящих из компонентов с различной молекулярной массой и не поступающих в системный кровоток. Все же в отношении некоторых лечебных микроорганизмов получены положительные данные по профилактике и лечению антибиотикоассоциированной диареи. Перечислим некоторые из них: *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecium SF68*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* и др. Лечебные микроорганизмы показали себя как эффективные агенты в профилактике ААД, снижая частоту ее развития с 27 до 9%. Пробиотики предотвращают рецидивы инфекции *C. difficile* и приводят к значительному уменьшению выраженности диареи. Все они оказались эффективнее плацебо в предупреждении ААД [17].

Одним из наиболее сложных аспектов при лечении пациентов с инфекцией *C. difficile* является рецидив заболевания после завершения успешной первоначальной терапии. Рецидивы ПМК после лечения происходят у 10–20% больных [5, 14, 36]. После применения метронидазола или ванкомицина они развиваются в 20 и 18% случаев соответственно [22]. Использование как метронидазола,

так и ванкомицина ухудшает колонизационную устойчивость, тем самым облегчая повторное инфицирование, что обычно происходит в течение 4 нед после завершения терапии [7, 22]. По данным С.Р. Kelly и соавт. [27], риск развития каждого последующего эпизода возврата заболевания возрастает на 20%. Признано, что наиболее частыми причинами рецидива ПМК являются реинфекция различными штаммами *C. difficile* или недостаточная санация бактерий, ответственных за первый эпизод инфекции [5, 7, 14, 22].

С.Р. Kelly и соавт. отмечают важность дифференциальной диагностики у всех пациентов, у которых развился рецидив диареи после прекращения приема метронидазола или ванкомицина [27]. При этом сама диарея может быть обусловлена не только *C. difficile*-инфекцией. Важно помнить о таких состояниях, как воспалительные заболевания кишечника, ишемический колит, пищевая токсикоинфекция, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, токсический мегаколон, некротизирующий энтероколит [11, 22].

С точки зрения лечения и профилактики *C. difficile*-инфекции представляет интерес препарат *толевамер*. Это токсинсвязывающий полимер, который не имеет прямого антимикробного действия, поэтому считается, что он не наносит вред кишечной микрофлоре и способен восстанавливать колонизационную резистентность. В соответствии с этой теорией рецидивирование инфекции у пациентов, получающих толевамер, было отмечено гораздо реже (3%), чем у получающих ванкомицин и метронидазол (23 и 27% соответственно, $p < 0,001$ для обоих сравнений). Этот факт ограничивает необходимость лечения ААД путем дополнительного назначения антибиотиков и стимулирует поиск эффективных альтернативных неантибактериальных способов терапии и профилактики этого заболевания [22].

При отсутствии лечения или развитии фульминантной формы ПМК летальность достигает 40% [3, 7, 14, 17, 21], а по данным некоторых авторов — 80% [18]. Развитие токсической дилатации толстой кишки является показанием к срочному хирургическому вмешательству: минимальным его объемом может считаться субтотальная резекция толстой кишки с формированием илеостомы [12, 17].

C. difficile-инфекция в современном мире приобрела достоверную связь с больницами и домами престарелых, а значит, теперь может распространяться также и в амбулаторных условиях. Мутации, приводящие к антибиотикоустойчивости, увеличивающие производство токсинов или способствующие споруляции, значительно повышают вирулентность и распространенность этих условно-патогенных микроорганизмов [22].

Поскольку большинство случаев *C. difficile*-инфекции результат ятрогении и внутрибольнич-

ного инфицирования, основой первичной профилактики данного заболевания остается тщательный подбор антибиотиков при необходимости их применения или по возможности полное их исключение из схемы лечения [22]. Каждый раз перед назначением антибиотиков широкого спектра действия требуется взвешивать и оценивать факторы риска. Также важна минимизация кросс-инфекции в стационарах: тщательная гигиена рук как пациентов, так и медицинского персонала, соблюдение плана текущих и генеральных уборок помещений и палат с обработкой поверхностей мебели, стен, подоконников антисептиками [4, 22], обязательна изоляция уже инфицированных больных с целью профилактики развития внутрибольничного эпидемического очага, так как *C. difficile*-ассоциированный колит или ПМК — это прежде всего инфекционное заболевание.

Заключение

Многие авторы указывают на необходимость дополнительных исследований с целью разработки новых, более эффективных методов лечения и профилактики *C. difficile*-инфекции, которая уверенно закрепила свои позиции среди причин осложнений в лечении как стационарных, так и амбулаторных больных. *C. difficile*-инфекция как причина осложнений имеет различную частоту проявлений и распространенности, но обладает тенденцией к росту почти во всех странах мира. В связи с этим приоритетное значение приобретает разработка эффективных методов ее профилактики. Новым направлением в стратегии лечения и предупреждения развития *C. difficile*-инфекции является разработка безантибактериальных методов.

Список литературы

1. Бондаренко В.М., Учайкин В.Ф., Мурашова А.О., Абрамов Н.А. Дисбиоз: современные возможности профилактики и лечения. М.; 1995. 68 с.
1. Bondarenko V.M., Uchaykin V.F., Murashova A.O., Abramov N.A. Dysbiosis: Modern options of prophylaxis and treatment. M.; 1995. 68 p.
2. Воробьев А.А., Быков А.С. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. М.: Медицинское информационное агентство; 2003. 236 с.
2. Vorob'yev A.A., Bykov A.S. The atlas on medical microbiology, virology and immunology. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2003. 236 p.
3. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Бирюков О.М., Пикун Д.Ю. Псевдомембранозный колит с вовлечением червеобразного отростка и тонкой кишки, осложнившийся токсической дилатацией (Клиническое наблюдение). Колопроктология 2010; 2(32):50-4.
3. Vorobyev G.I., Zhuchenko A.P., Biryukov O.M., Pikunov D.Yu. Pseudomembranous colitis with involvement of vermiform process and small intestine, complicated by toxic dilation (Clinical case). Koloproctologiya 2010; 2(32):50-4.
4. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Послеоперационные инфекционные осложнения: Практическое руководство. М.: Практическая медицина; 2013. 422 с.
4. Dmitriyeva N.V., Petukhova I.N. Postoperative infections: Practical guidelines. M.: Prakticheskaya meditsina; 2013. 422 p.
5. Дуда А.К., Окрузнов Н.В. Антибиотикоассоциированные диареи и псевдомембранозный колит: диагностика и рациональная терапия. Семейная медицина 2012; 5:116-22.
5. Duda A.K., Okruzhnov N.V. Antibiotic-associated diarrheas and pseudomembranous colitis: diagnostics and rational therapy. Semeynaya meditsina 2012; 5:116-22.
6. Кайзер А.М. Колоректальная хирургия: Пер. с англ. Е.Г. Рыбакова / Под ред. Ю.А. Шельгина. Изд-во Панфилова, 2011. 751 с.
6. Kaizer A.M. Colorectal surgery: English transl. Ye.G. Rybakov / Ed.: Yu.A. Shelygin. Panfilov's publishing house, 2011. 751 p.
7. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея. Сибирский медицинский журнал 2009; 2:122-4.
7. Luzina Ye.V. Antibiotic-associated diarrhea. Sibirsky meditsinsky zhurnal 2009; 2:122-4.
8. Малов В.А., Пак С.Г., Беликов Д.В. Псевдомембранозный колит. Лечащий врач 1999; 2-3. <http://www.lvrach.ru/1999/02-03/4527414/>
8. Malov V.A., Pak S.G., Belikov D.V. Pseudomembranous colitis. Lechaschy vrach 1999; 2-3. <http://www.lvrach.ru/1999/02-03/4527414/>
9. Меньшиков В.В. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Т 3; 2009:64-82.
9. Menshikov V.V. Techniques of clinical laboratory tests: handbook. Vol. 3; 2009: 64-82.
10. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея, подходы к диагностике и лечению. Фарматека 2007; 13:89-93.
10. Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A. Antibiotic-associated diarrhea, approaches to diagnostics and treatment. Farmateka 2007; 13:89-93.
11. Петрук М.Н., Нешитов С.П. Псевдомембранозный колит. Хирургия 2009; 4:55-60.
11. Petruk M.N., Neshitov S.P. Pseudomembranous colitis. Surgery 2009; 4:55-60.
12. Пикун Д.Ю., Рыбаков Е.Г., Головенко О.В. Псевдомембранозный колит. Колопроктология 2010; 2(32):55-60.
12. Pikunov D.Yu., Rybakov E.G., Golovenko O.V. Pseudomembranous colitis. Koloproctologiya 2010; 2 (32):55-60.
13. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность. СанПин 2.1.3.2630-10. Утверждены Постановлением Главного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 г. № 58.
13. Medical Clinics Sanitary Epidemiological Requirements for the Medical facilities. SanPiN 2.1.3.2630-10. Authorized by the Decision of the Chief Sanitary Inspector of the Russian Federation on May, 18, 2010 #58.
14. Секачева М.И. Антибиотикоассоциированная диарея. Consilium Medicum. Гастроэнтерология 2007; 2:39-42.
14. Sekacheva M.I. Antibiotic-associated diarrhea. Consilium Medicum. Gastroenterology 2007; 2:39-42.
15. Шевяков М.А. Антибиотикоассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. Антибиотики и химиотерапия 2004; 49(10):26-9.
15. Shevyakov M.A. Antibiotic-associated diarrhea and intestinal candidiasis: options of treatment and prophylaxis. Antibiotiki i khimioterapiya 2004; 49(10):26-9.
16. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т 2. М.; 1998. 704 с.
16. Shenderov B.A. Medical microbe ecology and functional nutrition. Vol. 2. M.; 1998. 704 p.
17. Шулпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея. Рус мед журн 2007; 15(6):1-6.
17. Shulpeкова Yu.O. Antibiotic-associated diarrhea. Rus med zhurn 2007; 15(6):1-6.

18. Carignan A, Allard C, Pépin J, Cossette B, Nault V, Valiquette L. Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. Clin Infect Dis 2008; 46:1838-43.
19. Chang H.Y., Min M.C., Seong K.B., Ok S.B. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated colitis after colorectal cancer surgery. J Korean Soc Coloproctol 2010; 26 (Suppl. 5):329-33.
20. George W.L. Antimicrobial agent-associated colitis and diarrhea: historical background and clinical aspects. Rev Infect Dis 1984; 6 (Suppl. 1):208-13.
21. Greenstein A.J., Byrn J.C., Zhang L.P., Swedish K.A., Jahn A.E., Divino C.M. Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. Surgery 2008; 143 (Suppl. 5):623-9.
22. Hogenauer C, Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanism and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 27:702-10.
23. Hookman P, Barkin J.S. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol 2009; 15 (Suppl. 13):1554-80.
24. Jump R.L., Pultz M.J., Donskey C.J. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea? Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:2883-7.
25. Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M, et al. Detection of *Clostridium difficile* in stool samples from patients in the early period after liver transplantation. Transplant Proc 2007; 39:2812-5.
26. Kelly C.P. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 6):21-7.
27. Kelly C.P., LaMont J.T. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359 (Suppl. 18):1932-40.
28. Kwok C.S., Arthur A.K., Anibueze C.I., Singh S, Cavallazzi R, Loke Y.K. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012; 107 (Suppl. 7):1011-9.
29. Louie T.J., Miller M.A., Crook D.W., Lentnek A, Bernard L, High K.P., Youe-Kong S, Gorbach S.L. Effect of age on treatment outcomes in *Clostridium difficile* infection. JAGS 2013; 61 (Suppl. 2):222-30.
30. McDonald L.C., Owings M, Jernigan J.B. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996 to 2003. Emerg Infect Dis 2006; 12:409-15.
31. Metzger R, Swenson B.R., Bonatti H, Hedrick T.L., Hranjec T, Popovsky K.A., Pruett T.L., Sawyer R.G. Identification of risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea following treatment of polymicrobial surgical infections. Ann Surg 2010; 251 (Suppl. 4):722-7.
32. Mullane K.M., Miller M.A., Weiss K, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis 2011; 53 (Suppl. 5):440-47.
33. Owens R.C., Donskey C.J., Gaynes R.P., Loo V.G., Muto C.A. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46 (Suppl. 1):19-31.
34. Plummer S, Weaver M.A., Harris J.C., Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhea. Int Microbiol 2004; 7 (Suppl. 1):59-62.
35. Polage C.R., Chin D.L., Leslie J.L., Tang J, Cohen S.H., Solnick J.V. Outcomes in patients tested for *Clostridium difficile* toxins. Diagn Microbiol Infect Dis 2012; 74:369-73.
36. Scheurer D. Diagnostic and treatment delays in recurrent *Clostridium difficile*-associated disease. J Hosp Med 2008; 3:156-9.
37. Sonnenberg A. Similar geographic variations of mortality and hospitalization associated with IBD and *Clostridium difficile* colitis. Inflamm Bowel Dis 2010; 16 (Suppl. 3):487-93.
38. Spencer R.C. The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium difficile* associated disease. J Antimicrob Chemother 1998; 41:21-7.
39. Wilson M.Z., Hollenbeak C.S., Stewart D.B. The impact of *Clostridium difficile* colitis following closure of a diverting loop ileostomy: results of a matched cohort study. Colorectal Dis 2013; 15 (Suppl. 8):974-81.
40. www.clinvest.ru // Качественная клиническая практика. Сайт журнала Good Clinical Practice <http://www.clinvest.ru/news-det.php?nid=1633>
41. Yearsley K.A., Gilby L.J., Ramadas A.V., Kubiak E.M., Fone D.L., Allison M.C. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24:613-9.
42. Zar F.A., Bakkanagari S.R., K M L S T Moorthi, Davis M.B. A Comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45:302-7.

Трансплантация кишечной микробиоты: терапевтический потенциал при болезнях органов пищеварения

Е. В. Шрайнер¹, С. А. Курилович², М. Ф. Осипенко³, В. В. Власов¹

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН
«Центр новых медицинских технологий»

² НИИ терапии и профилактической медицины Сибирского отделения РАН

³ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Transplantation of intestinal microbiota: therapeutic potential at diseases of digestive organs

Ye. V. Shrayner¹, S. A. Kurilovich², M. F. Osipenko³, V. V. Vlasov¹

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences «Center of new medical technologies»

² Scientific research institute of internal diseases and preventive medicine of the Siberian branch of the Russian Academy of Science

³ State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university»

Цель обзора. Проанализировать накопленные в мире данные о трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) человека при лечении заболеваний органов пищеварения.

Основные положения. В обзоре освещены основные проблемы трансплантации фекальной микробиоты – относительно нового и, вероятно, многообещающего направления в лечении многих заболеваний, при которых традиционными методами не удастся достичь должных результатов. Обсуждаются основные результаты ТФМ, полученные к настоящему времени при некоторых заболеваниях органов пищеварения. Вместе с тем клиническое применение ТФМ сопряжено с этическим фактором «фи» и недостаточными микробиологическими исследованиями.

Заключение. Расширение знаний о клиническом значении фекальной микробиоты изменит взгляд на патогенез и лечение ряда заболеваний.

Ключевые слова: кишечная микробиота, инфекция *Clostridium difficile*, ожирение, запор, воспалительные заболевания кишечника, лечение.

The aim of review. To analyze accumulated world data on human fecal microbiota transplantation (FMT) at treatment of digestive diseases.

Summary. Review highlights basic problems of fecal microbiota transplantation — i.e. new and, probably, promising trend in treatment of many diseases, where traditional methods do not provide due results. Main results of FMT received by the present time at certain digestive diseases are discussed. At the same time clinical application of FMT is related to the ethical ϕ -factor and lack of microbiologic studies.

Conclusion. Progress in understanding of clinical value of faecal microbiota will transform concept of pathogenesis and treatment of set of diseases.

Key words: intestinal microbiota, *Clostridium difficile* infection, obesity, constipation, inflammatory bowel diseases, treatment.

Шрайнер Евгения Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории восстановительной медицины, «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН». Контактная информация: sev704@mail.ru; 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

Shrayner Eugeny V — MD, research associate, laboratory of regenerative medicine, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science. Contact information: sev704@mail.ru; 630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentyeva pr., 8

В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании кишечного микробиоценоза благодаря проектам Microbiome и Европейскому Метагеному (MetaHIT), созданным для исследования микробиоты *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) человека. Результаты этих исследований существенно углубили и в чем-то изменили традиционные взгляды на роль микроорганизмов в вопросах гомеостаза, а также патогенеза заболеваний. В настоящий момент микрофлора воспринимается не просто как безобидный колонизатор, а как активный участник функционирования систем органов и организма в целом, развития заболеваний, в том числе аутоиммунных.

В кишечнике на сегодняшний день насчитывается около 500 видов микроорганизмов, что составляет примерно 10^{12} бактериальных клеток на грамм кала. Бактерии выполняют несколько функций: переваривание сложных углеводов, накопление энергии, иммунную, антагонистическую и целый ряд других.

Под термином «микробиота» понимают общую совокупность микроорганизмов в определенной среде, например, микробиота кожи, микробиота кишечника и т. д., а под «микробиомом» — совокупность генов всех синантропных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, оказывающих влияние на среду, в которой они существуют [16]. Человеческий микробиом рассматривается в настоящее время как самостоятельная структура, имеющая свои функции, онтогенез, анатомию и физиологию. Для влияния на его состояние и функционирование появилось новое средство — *трансплантация фекальной микробиоты* (ТФМ).

Впервые упоминание о пересадке кала встречается у известного китайского врача Ge Hong в IV веке н. э. Он описал применение кала у пациентов с пищевым отравлением или тяжелой диареей. Следующее упоминание относится к XVI веку; также в Китае Li Shizhen предложил серию рецептов с использованием ферментированного, свежего, сухого кала или детского кала при заболеваниях органов брюшной полости, проявляющихся тяжелой диареей, лихорадкой, болью, рвотой, а также для лечения запоров. В XVII веке Fabricius Acquapendente описывает пересадку кала от здоровых лошадей больным.

Затем в 1958 г. появилось первое сообщение об использовании *фекальной микробиоты* (ФМ) для лечения больных с псевдомембранозным колитом, и только к концу XX века относятся исследования о применении ТФМ при целом ряде других патологических состояний [23].

На сегодняшний день накоплен опыт применения ТФМ в виде ретенционных клизм, введения фильтрата кала через назоюнальный зонд и через эндоскоп. У каждого метода есть достоинства и недостатки.

1. ТФМ методом ретенционных клизм

Впервые в 1958 г. В. Eiseman использовал клизменное введение ФМ для лечения псевдомембранозного энтероколита. В дальнейшем в многочисленных исследованиях клизменное введение ФМ показало хорошие клинические результаты с эффективностью свыше 90%. Применение клизм ограничено у пациентов со сниженным тонусом анального сфинктера, невозможностью доставки субстрата в поперечную ободочную и восходящую кишку, что требует многократного проведения процедур [11, 23].

2. ТФМ с использованием назоюнального зонда

Этот способ введения довольно прост, не требует большой подготовки со стороны пациента и является менее дорогостоящим. Однако, как показывает анализ 11 исследований с участием 273 пациентов с инфекцией *Clostridium difficile* (CDI), «верхний» путь доставки ФМ через зонд менее эффективен, чем «нижний» — 82,5 и 95% соответственно [11].

3. ТФМ при колоноскопии

Данный «нижний» способ ТФМ становится все более распространенным, так как демонстрирует высокие показатели эффективности. Колоноскопически удается ввести больший объем ФМ, чем иными способами.

4. Искусственный кал (RePOOPulate)

В настоящее время создан искусственный кал. Первый опыт связан с культивированием микроорганизмов из кала 41-летней женщины, в результате чего была получена смесь из 33 различных кишечных бактерий. Изначально исследователи культивировали 62 вида бактерий, определяя их по 16S rРНК методом секвенирования генов и их чувствительности к антибиотикам. Изоляты, устойчивые к антибиотикам, были ликвидированы. rРНК синтетического кала составляет лишь 25% от общей кишечной популяции. Очищенные кишечные бактериальные культуры выращивали с использованием «Robo-Gut» — оборудования, которое имитирует среду в толстой кишке. Авторы отмечают, что создание синтетической смеси позволяет контролировать состав бактерий, сводить к минимуму риск инфицирования вирусами или другими патогенами, которые могут быть в донорском стуле.

Применение синтетического кала показало успешные результаты лечения рецидивирующей антибиотикоустойчивой диареи, ассоциированной с инфекцией CDI, у 2 пациентов, которые были инфицированы гипервирулентными штаммами патогена риботип 078. Выздоровление наступило в течение 2 дней. У больных на протяжении 6 мес

не было симптомов рецидивирования и при этом отмечено сохранение последовательности rRNA через 6 мес после трансплантации микробиоты (RePOOPulate) по сравнению со стандартными пробиотиками [15].

Трансплантация фекальной микробиоты: за и против

Больше половины пациентов (53%) с рецидивирующей CDI, испробовавшие все альтернативные антибиотики, воспринимают ТФМ положительно, а среди тех, кто уже проходил данную процедуру, 97% готовы повторить ее [1].

При ТФМ используется микробиологически активная взвесь, серьезных побочных влияний пока не обнаружено. Единичные неблагоприятные эффекты включают запор, диарею, боли в животе, отрыжку. Упоминалось также о единичных случаях желудочно-кишечного кровотечения, перитонита и пневмонии, которые с ТФМ напрямую не были связаны. Есть сообщения об улучшении течения артрита и аллергического синусита у 2 пациентов и возникновении у 4 больных таких заболеваний, как периферическая нейропатия, болезнь Шегрена, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и ревматоидный артрит после проведения ТФМ в течение 3 лет, но четкой взаимосвязи не доказано [6].

Согласно требованиям Национального института здоровья США *донором кишечной микробиоты* может быть супруг (а) /партнер, родственник 1-й степени родства, человек, находящийся в контакте с реципиентом и «универсальный» донор. Однако лучшие клинические результаты показаны при ТФМ от интимно или генетически связанных доноров, т. е. от полового партнера или родственников 1-й линии родства (93,3%) по сравнению с универсальным донором (84%) [8].

Требования для доноров микробиоты

1. Не использовать антибиотики в течение 3 мес до начала процедуры.

2. У донора не должно быть следующей патологии: диарея, запор, *синдром раздраженного кишечника* (СРК), хронические *воспалительные заболевания кишечника* (ВЗК), колоректальный рак, иммуносупрессия, ожирение, метаболический синдром, атопические заболевания, аутоиммунные заболевания, гастроинтестинальный полипоз, исключается использование противоопухолевых препаратов.

Рекомендованное обследование донора

1. Кровь на гепатиты А, В, С, ВИЧ-1 и ВИЧ-2, сифилис.

2. Кал на яйца гельминтов, токсины *Clostridium difficile* А и В, антиген *Helicobacter pylori*, лямблиоз, ротавирус, листериоз, криптоспориоз, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, в том числе

штамм O157: H7, *Yersinia enterocolitica* и *Campylobacter*.

3. В анамнезе не должно быть указаний на выполнение татуировок и пирсинга в ближайшие 6 мес перед ТФМ.

Процедура ТФМ заключается в заборе материала у донора, который накануне вечером получает слабительное. Реципиент за 1–3 дня до этого прекращает получать антибиотики, а накануне при «нижнем» способе доставки материала проходит стандартную подготовку к колоноскопии. «Верхний» способ не требует специальной подготовки реципиента. Объем донорского кала колеблется по данным разных исследователей от 5 до 300 г. При введении менее 50 г рецидивы возникали в 4 раза чаще (4% и 1% соответственно).

Суспензию для ТФМ готовят с использованием воды, физиологического раствора, йогурта, молока и физиологического раствора с подорожником. Однако большая частота наступления выздоровления зарегистрирована в случае использования воды (98,5%), а не физиологического раствора (86%). В то же время число рецидивов было большим при использовании воды (8%) по сравнению с физиологическим раствором (3%). Другие разбавители также продемонстрировали высокий уровень ремиссии: молоко в 96% случаев, физиологический раствор с подорожником в 94%, а йогурт, примененный у одного пациента, привел к ремиссии без последующих рецидивов [8].

Кал может быть как свежий (т. е. пересадка проводится в течение 6 ч), так и консервированный путем глубокой заморозки. Объем его по усмотрению врача колеблется от 50 до 300 г. Раствор готовится непосредственно перед процедурой с соблюдением всех мер предосторожности — образец гомогенизируют с выбранным растворителем (например, физиологическим раствором) с помощью миксера. Полученный раствор фильтруют при помощи марлевых подушечек или фильтра для кофе. Объем используемого фильтрата зависит от способа введения: 25–50 мл (назогастральный зонд) или 250–500 мл (для колоноскопии).

При «нижнем» способе введения фильтрат вводят по 20 мл через каждые 5–10 см по всей длине восходящей кишки и в проксимальную часть поперечной ободочной кишки, в общем объеме 250–500 мл. При этом положительный эффект процедуры возрастает при увеличении объема вводимой ФМ путем колоноскопии до 97% при 500 мл против 80% при 200 мл. Вероятность рецидива возрастала в 4 раза при снижении объема кала в суспензии менее 50 г [18]. После трансплантации пациенту необходимо в течение не менее 4 ч удерживать донорский кал, поэтому показан постельный режим и прием лоперамида.

Метод ТФМ наиболее изучен при наличии CDI. Продолжается активное исследование его

эффективности в лечении и других заболеваний ЖКТ, таких как ВЗК, СРК и хронический запор. Есть также сообщения об эффективности ТФМ при метаболическом синдроме, рассеянном склерозе, аутизме, болезни Паркинсона, синдроме хронической усталости.

Инфекция *Clostridium difficile* и ТФМ.

В случае первого эпизода данной инфекции обычно применяют метронидазол или ванкомицин, при этом у 35–65% пациентов отмечается рецидив болезни [9]. Учитывая неудовлетворительные результаты лечения, особенно возникновение рецидивов, неудивительно, что исследование альтернативных методов терапии, в том числе ТФМ, продолжается в течение нескольких десятилетий [13, 16]. Предполагается, что фундаментальная проблема CDI заключается не только в наличии патогенного организма как такового, но и в отсутствии «здоровой» микрофлоры, способной подавлять рост возбудителя [14]. Соответственно восстановление бактериального гомеостаза в толстой кишке может подавлять неконтролируемый рост *Cl. difficile*.

По данным ретроспективного многоцентрового исследования (16 центров) с участием 83 пациентов, после первой процедуры ТФМ улучшение было отмечено в 78% случаев, после второй — в 89%. Пациенты не имели патологии со стороны иммунной системы, они не были ВИЧ инфицированными и не страдали онкологическими заболеваниями. Период наблюдения в среднем составил 12 мес [10].

Последующие многоцентровые исследования относительно ТФМ с использованием колоноскопии для лечения рецидивирующего псевдомембранозного колита продемонстрировали следующие результаты: первичный показатель эффективности равнялся 91% (определяется как разрешение симптомов без рецидива в течение 90 дней после ТФМ), вторичный показатель — 98% (определяется как разрешение симптомов после еще одного курса ванкомицина с или без повторного ТФМ) по сравнению со стандартной терапией, имеющей гораздо более низкие показатели [18].

Имеется одно исследование, касающееся применения ТФМ у ребенка 2 лет с CDI (штамм VI/NAP1/O27). Эффект отсутствовал от лечения метронидазолом и ванкомицином, пробиотиками, в том числе *Saccharomyces boulardi*, и от вспомогательной терапии рифаксимином и нитазоксанидом. Однокартная процедура ТФМ привела к полному выздоровлению [19].

В ходе ТФМ разбивается замкнутый круг использования антибиотиков, которые могут негативно влиять на кишечную микрофлору. Уменьшается риск возникновения проблем, связанных с применением противомикробных препаратов (появление резистентных к противомикробным препаратам кишечных бактериальных штам-

мов, аллергических реакций), а также снижается стоимость лечения.

Воспалительные заболевания кишечника.

Этиология *язвенного колита* (ЯК) и *болезни Крона* (БК) остается неизвестной. Гипотезы включают воздействие неустоенного инфекционного агента в комбинации с генетической предрасположенностью и/или чрезмерным иммунным ответом слизистой оболочки кишечника, что сопряжено с хроническим воспалением и нарушением кишечной микрофлоры. Последние данные относительно роли микрофлоры предполагают, что при ВЗК происходит изменение состояния микробиоты с уменьшением *Firmicutes*, бифидобактерий, лактобактерий и *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличением адгезированных бактерий на слизистой оболочке кишечника [20]. Доказана эффективность кортикостероидов, 5-аминосалицилатов, иммунодепрессантов и биологической терапии. Дополнительным альтернативным лечением является ТФМ от здорового донора.

По результатам мета-анализа из 5320 статей, посвященных ТФМ у пациентов с ВЗК, только 17 соответствовали критериям медицины, основанной на доказательствах, но ни одно из исследований не было контролируемым. Девять исследований были проведены у 26 пациентов с ВЗК, резистентных к стандартной терапии (в том числе у 18 больных с ЯК, у 6 — с БК, у 2 — с неидентифицированным колитом). В 8 исследованиях (15 больных, включая 9 с ЯК, 6 с БК) основным показанием для ТФМ была рецидивирующая или резистентная CDI в сочетании с ВЗК, а также ВЗК и инфекционной диареей. Суммарно в мета-анализ включен 41 пациент в возрасте от 11 до 78 лет и длительностью заболевания от 18 мес до более чем 20 лет. Активная фаза болезни была подтверждена эндоскопически у 21 больного, эндоскопически и гистологически — у 15 с последующим периодом наблюдения от 2 нед до 13 лет.

ТФМ 26 пациентам делали путем колоноскопии или с применением клизмы, 7 — через энтеральную трубку в верхние отделы ЖКТ, у 5 использовано сочетанное введение субстрата. Большинство больных за исключением имевших CDI получали ТФМ повторно с интервалом от 2 дней до 59 нед. У 76% пациентов отмечено уменьшение симптомов основного заболевания, ремиссия наступила у 63%, выздоровление от сопутствующей CDI произошло в 100% случаев.

Многие аспекты требуют дальнейшего изучения, например: сохраняется ли «здоровая» микробиота у пациентов с ВЗК и на какой срок [2, 8].

Синдром раздраженного кишечника и запоры.

При СРК с преобладанием запоров (СРКЗ) был выявлен повышенный уровень сульфат-редуцирующих [7] и метан-продуцирующих бактерий. Учитывая схожесть модели запора при СРК и модели CDI, когда микроорганизмы выделя-

ют токсины, которые влияют на перистальтику кишечника, использование ТФМ может быть перспективным вариантом лечения. T.J. Vagody и соавт. [5] впервые документально подтвердили, что ТФМ может использоваться в лечении запоров. Позже было опубликовано исследование с участием 45 пациентов с СРКЗ, которые получили первую процедуру ТФМ при колоноскопии с последующим переходом на клизмы. Сразу же после процедуры 40 из 45 больных (89%) сообщили об облегчении дефекации, уменьшении вздутия живота и болей в животе. Нормальная дефекация, без использования слабительных, сохранялась у 18 из 30 пациентов (60%) спустя 9–19 мес [7]. Pinn и соавт. [2013] сообщили о 13 больных с рефрактерным СРК, получавших ТФМ (9 с диареей, 3 с запором и один сочетанный вариант). У более чем 70% из них наступило выздоровление или улучшение симптомов — уменьшение боли в животе (72%), диспепсии (67%), вздутия живота (50%), метеоризма (42%). Нормализация стула произошла у 69%, качество жизни улучшилось почти у половины (46%) пациентов.

Метаболический синдром и ТФМ. Распространенность ожирения и связанных с ним расстройств, таких как метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа, значительно возросла во всем мире на протяжении последних десятилетий. Ожирение увеличивает риск многих других заболеваний (атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени, некоторые виды злокачественных новообразований). Недавние исследования наводят на мысль о том, что кишечная микробная флора играет важную роль в ожирении и ассоциированных с ним заболеваниях [21].

Развитие ожирения и метаболического синдрома — сложный процесс, связанный с генетическими факторами, экологией и сложными взаимодействиями между метаболическими процессами и иммунной системой, с выраженными изменениями микробного пейзажа кишечника. Например, микрофлора влияет на усвоение растительных полисахаридов [4]. Обнаружены глубокие изменения в составе и метаболических функциях флоры кишечника у тучных людей: увеличивается количество *Firmicutes* (*E. coli*, *Cl. coccoides*, *Cl. leptum*) и снижается количество *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Prevotella*) и *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) по сравнению с людьми с нормальным индексом массы тела (ИМТ). В кишечнике микрофлора взаимодействует с эпителиальными клетками, которые контролируют расход и хранение энергии, а микробиота при этом обеспечивает извлечение большего количества энергии из пищи [12, 21, 22, 24].

В серии экспериментов F. Bäckhed и соавт. [4] на примере нормальных и генетически модифицированных мышей выявили влияние микробио-

ты на энергетические процессы и жировой обмен в организме. Проводилось сравнение между *гнотобионтами* (ГБ), обычными мышами (О) и *гнотобионтами*, которые в течение 14 дней были колонизированы микрофлорой от обычных мышей (К). У взрослых О-мышей масса жировой ткани была больше на 42%, масса жировых подвесок сальника на 47% выше по сравнению с ГБ (по данным двойной энергетической рентгенологической абсорбциометрии). При этом потребление стандартного корма О-мышами было на 29% меньше, чем у ГБ. 14-дневная колонизация гнотобионтов ФМ от О-мышей приводила к быстрому нарастанию после колонизации у К-мышей жировой массы (на 57%) и массы жировых подвесок (на 61%), уровня триглицеридов, глюкозы и инсулина, показателей активности цикла трикарбоновых кислот в ткани мышц и печени. Уровень лептина повышался пропорционально нарастанию жировой массы. Рацион при этом питании не изменялся.

ПЦР-анализ показал увеличение в печени активности двух ферментов, способствующих синтезу *жирных кислот* (ЖК) *de novo* — *ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы* (ACC1) и *синтеазы жирных кислот* (Fas), а также факторов транскрипции, регулирующих липогенетический ответ гепатоцитов.

С помощью кишечного лаважа было получено прямое доказательство, что микробиота повышает активность липопротеин-липазы в среднем на 110%, что приводило к усилению захвата ЖК в мышцах, сердце и жировой ткани.

При пересадке мышам кала от человека с повышенным ИМТ у мышей увеличивалась масса при сохранении прежней диеты и, наоборот, при пересадке ФМ от человека с нормальным ИМТ мыши соответственно сохраняли нормальную массу [3]. Было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование у 18 человек: 9 мужчин (группа сравнения) получали микробиоту от здорового худого донора, при этом у них заметно снижались уровень триглицеридов натощак и чувствительность к инсулину после ФМТ по сравнению с 9 мужчинами, которым был пересажен их собственный кал (группа плацебо) [17].

Заключение

В связи с быстрым и активным изучением микробиоты изменился взгляд на патогенез различных заболеваний и, следовательно, на курацию соответствующих пациентов. Как в свое время революционным шагом стало получение пенициллина, так и влияние микробиоты и выделение определенной группы бактерий или веществ, продуцируемых ими, возможно, окажется ключевым моментом в патологической цепной реакции взаимодействия клеток и их метаболитов в органах-мишенях.

Одним из методов, существенно влияющим на состояние микрофлоры человека, является трансплантация фекальной микробиоты. В настоящее время есть доказательства эффективности ТФМ при лечении рецидивирующей CDI. Активно изучаются результаты применения этого способа в лечении других болезней ЖКТ, метаболического синдрома. Необходимо продолжать исследова-

ния для оценки его эффективности, разработки показаний, способа введения и подбора донора. Дальнейшие контролируемые исследования должны быть направлены на более глубокое понимание сложных микробиологических изменений после ТФМ, поиск и понимание потенциальных долгосрочных преимуществ и возможных побочных эффектов рассматриваемого метода лечения.

Список литературы

1. Agito M.D., Atreja A., Rizk M.K. Fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection: Ready for prime time? *Cleve Clin J Med* 2013; 80(2):101-8.
2. Anderson J.L., Edney R.J., Whelan K. Systematic review of faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:503-16.
3. Aroniadis O.C., Brandt L.J. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29(1):79-84.
4. Bäckhed F., Ding H., Wang T., et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS*. 2004;101(44):15718-23.
5. Borody T.J., Brandt L.J., Paramsothy S. Therapeutic fecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30(1):97-105.
6. Brandt L.J., Aroniadis O.C., Mellow M., et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(7):1079-87. doi:10.1038/ajg.2012.60
7. Chassard C., Dapigny M., Scott K.P., et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:828-38.
8. Gough E., Shaikh H., Manges A.R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53:994-1002.
9. Huebner E.S., Surawicz C.M. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Gastroenterol Hepatol (N-Y)* 2006; 2:203-8.
10. Ihunnah C., Khoruts A., Fischer M., et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) for treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) in immunocompromised patients. American College of Gastroenterology 2013 Annual Scientific Meeting. San Diego, California, October 11-16, 2013. Program and abstracts. Abstract 10.
11. Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y., Hund R.H. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(4):500-8.
12. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *PNAS*. 2005; 102(31):11070-5.
13. Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364:422-31.
14. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwock R.Y.Y., Stamm W.E. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989; 320:204-10.
15. Petrof E.O., Gloor G.B., Vanner S.J., Weese S.J., et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013. 1:3 doi:10.1186/2049-2618-1-3
16. Reid G., Younes J.A., Van der Mei H.C., Gloor G.B., Knight R., Busscher H.J. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9:27-38.
17. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341(6150). DOI:10.1126/science.1241214.
18. Rohlke F., Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Gastroenterol* 2012; 5(6):403-20.
19. Russell G., Kaplan J., Ferraro M.J., Michelow I.C. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Official journal of the Am Acad Pediatr* 2010; 126(1):239-42.
20. Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134:577-94.
21. Tilg H., Kaiser A. Gut microbiome, obesity and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011; 121(6):2126-32 doi:10.1172/JCI58109.
22. Turnbaugh P.J., Gordon J.I. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol* 2009; 587(pt 17):4153-8.
23. Vindigni S.M., Broussard E.K., Surawicz C.M. Alteration of the intestinal microbiome. Fecal microbiota transplantation and probiotics for *Clostridium difficile* and beyond. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7(7):615-28.
24. Vrieze A., van Nood E., Holleman F., et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in subjects with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143(4):913-6. e7. doi:10.1053/j.gastro.2012.06.031

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором

В. Т. Ивашкин¹, С. Р. Абдулхаков², Е. К. Баранская¹, Т. Л. Лапина¹,
И. В. Маев³, М. Ф. Осипенко⁴, Е. А. Полуэктова¹, В. И. Симаненков⁵,
А. С. Трухманов¹, А. А. Шептулин¹, О. С. Шифрин¹, И. Б. Хлынов⁶

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

² ФГАУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

³ ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

⁵ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of chronic constipation in adults

V. T. Ivashkin¹, S. R. Abdulkhakov², Ye. K. Baranskaya¹, T. L. Lapina¹, I. V. Mayev³,
M. F. Osipenko⁴, Ye. A. Poluektova¹, V. I. Simanenkova⁵, A. S. Trukhmanov¹, A. A. Sheptulin¹,
O. S. Shifrin¹, I. B. Khlynov⁶

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

² State educational autonomous institution of higher professional education «Kazan federal university», Kazan, Russian Federation

³ State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

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

⁵ State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russia, Yekaterinburg, Russian Federation

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. М. Сеченова». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Poluektova Yelena A — MD, leading research associate, Scientific Research Department of innovative therapy, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of Russian Federation. Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Клинические рекомендации созданы с целью оптимизации организации медицинской помощи пациентам с хроническим запором, отражают общепринятые подходы к ведению таких больных и содержат информацию, приведенную в систематических обзорах и обзорах литературы, посвященных данной проблеме.

Предназначены для врачей и других сотрудников здравоохранения.

Симптомы запора, к числу которых относятся уменьшение количества дефекаций в единицу времени, изменение консистенции каловых масс до твердой или комковатой, необходимость в дополнительном натуживании, ощущение неполного опорожнения кишечника, вздутие живота, встречаются у 12–19% взрослого населения таких стран, как Соединенные Штаты Америки, Великобритания, Германия, Франция, Италия, Бразилия и Северная Корея. Приводятся также данные о том, что у лиц старше 60 лет запор встречается чаще — в 36% случаев [1]. В России распространенность рассматриваемой патологии составляет 20%, возрастая параллельно увеличению возраста пациентов [2].

Качество жизни лиц, страдающих хроническим запором, сравнимо с качеством жизни больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией [3, 4].

Определение

Достаточно часто под термином «запор» врачи и пациенты подразумевают различные симптомы. По мнению большинства врачей общей практики (46%), запор — это урежение актов дефекации (например, менее четырех в неделю) [5]; по мнению пациентов, это не только урежение дефекации, но и целый комплекс симптомов, включающих в себя изменение консистенции стула (твердый, фрагментированный), чувство неполного опорожнения кишечника, а также необходимость в избыточном натуживании для совершения дефекации [6].

Согласно Римским критериям III пересмотра, для постановки диагноза функционального запора необходимо появление за 6 месяцев и наличие на протяжении 3 месяцев, предшествующих постановке диагноза, не менее двух симптомов из нижеперечисленных:

- натуживание при акте дефекации по меньшей мере в четверти всех дефекаций;
- стул твердый или фрагментированный по меньшей мере в 25% дефекаций;
- ощущение неполного опорожнения кишечника во время 25% дефекаций;
- ощущение аноректальной обструкции в 25% дефекаций;
- необходимость мануальных манипуляций при опорожнении кишечника в 25% дефекаций;

- менее трех дефекаций в неделю;
- жидкий стул только после приема слабительных;
- нет достаточных критериев для постановки диагноза *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) [7].

Классификация

Согласно принятой классификации, выделяют *первичный* (функциональный) запор — наблюдается значительно чаще и *вторичный запор* (запор как симптом), встречающийся при:

- механическом препятствии прохождению каловых масс (колоректальный рак, воспалительные заболевания кишечника, анальные трещины, сдавление кишки снаружи и др.);
- неврологических заболеваниях (автономная нейропатия, болезнь Паркинсона, опухоль спинного мозга, ОНМК, рассеянный склероз и пр.);
- эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, гипотиреоз, нарушения электролитного обмена при заболеваниях надпочечников и т.д.);
- психических расстройствах (эмоциональные расстройства, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, анорексия и др.);
- системных заболеваниях соединительной ткани (дерматомиозит, системная склеродермия и пр.);
- особенностях питания (низкое содержание в рационе неперевариваемой клетчатки, употребление термически обработанной пищи, нарушение ритма питания — прием пищи 1–2 раза в день);
- применении некоторых медикаментов (антидепрессанты, блокаторы Ca^{++} каналов, антихолинергические препараты, соединения железа, одновременный прием большого количества лекарственных средств и др.) [8].

Патогенез

Причину возникновения запора удастся установить далеко не у всех пациентов, даже при длительном наблюдении [9]. Однако с учетом времени транзита содержимого по кишечнику, а также состояния мышц тазового дна могут быть выделены группы больных с преимущественно следующими механизмами формирования хронического запора:

- связанный с замедлением транзита;
- обусловленный нарушением акта дефекации (диссинергичная дефекация);
- развивающийся при нормальном транзите СРК [10].

Обследование пациентов с хроническим запором

I. Сбор жалоб и анамнеза — основной и в подавляющем большинстве случаев достаточный метод установления диагноза.

Следует выяснить:

- 1) количество актов дефекации в течение недели;
- 2) консистенцию стула (наличие комков и/или твердых испражнений);
- 3) наличие примесей в кале (кровь, слизь, непереваренные фрагменты пищи);
- 4) качество дефекации (ощущение препятствия или затруднения при ее совершении);
- 5) потребность в чрезмерном натуживании;
- 6) неудовлетворенность дефекацией (чувство неполного опорожнения кишечника);
- 7) необходимость специфических манипуляций для облегчения дефекации (мануальное опорожнение кишки);
- 8) сопутствующие жалобы (вздутие живота, боль в животе, общая слабость, недомогание, похудание);
- 9) на протяжении какого времени беспокоят вышеперечисленные симптомы (быстрое или постепенное появление симптомов);
- 10) прием слабительных — кратность применения и дозы, применение очистительных клизм;
- 11) перенесенные и сопутствующие заболевания;
- 12) прием лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний;
- 13) хирургические вмешательства (в том числе гинекологические и урологические).

Рекомендуется заполнение пациентом опросника, включающего вышеуказанные пункты, на протяжении недели.

II. Объективное обследование:

- 1) общее состояние больного;
- 2) поверхностная и глубокая пальпация живота;
- 3) психоневрологический статус;
- 4) обследование аноректальной области (периаанальные экскориации, геморрой, рубцы, пролапс, ректоцеле, анальная трещина, объемное образование, тонус сфинктера, наличие крови в кале).

III. Диагноз устанавливается на основании жалоб, анамнеза и объективного обследования. В подавляющем большинстве случаев лечение проводится без дополнительного инструментального обследования [11].

IV. Дополнительное инструментальное обследование назначают в случаях:

- отсутствия улучшения на фоне лечения (включая изменение образа жизни, применение слабительных и энтерокинетики);
- наличия «симптомов тревоги» [11, 27].

V. При отсутствии уменьшения выраженности симптомов на фоне адекватной терапии, например назначения энтерокинетики, осуществляется поэтапное дополнительное инструментальное обследование, включающее на 1-м этапе изучение времени транзита содержимого по толстой кишке (метод рентгеноконтрастных маркеров), тест изгнания баллона и аноректальную манометрию, а на 2-м этапе — дефекографию и электромиографию сфинктеров.

Рентгенологический метод исследования времени транзита содержимого по толстой кишке (метод рентгеноконтрастных маркеров). Позволяет верифицировать нарушение транзита по толстой кишке и тем самым определить преимущественный патофизиологический механизм развития запора. Однако требуется дальнейшая стандартизация результатов.

Тест изгнания баллона. Дает возможность выявить нарушения синхронной деятельности мышц аноректальной зоны, участвующих в акте дефекации (диссинергия мышц тазового дна). Метод простой, недорогой, широко применим.

Аноректальная манометрия. Необходима для проведения дифференциальной диагностики между нарушением эвакуации, гипо- и гиперчувствительностью аноректальной области, болезнью Гиршпрунга. В процессе исследования изучаются такие показатели, как максимальное и среднее давление сжатия анального сфинктера, ректоанальный ингибиторный рефлекс, комплаенс (растяжимость) прямой кишки, висцеральная чувствительность, векторный объем, асимметрия сжатия сфинктера.

Дефекография — рентгенологический контрастный метод, который предназначен для изучения анатомических особенностей и структурных нарушений аноректальной области. Включает в себя измерение аноректального угла, выявление опущения тазового дна, ректоцеле, инвагинации.

Динамическая магнитно-резонансная томография (МРТ) таза, электромиография сфинктеров могут быть выполнены для диагностики структурных и функциональных нарушений.

VI. Дополнительное инструментальное обследование при наличии симптомов тревоги. При развитии симптомов тревоги (внезапное/острое появление запоров, признаков кишечной непроходимости, наличие крови в кале, железодефицитная анемия, потеря массы тела, уменьшение диаметра сформированных каловых масс) должно быть рекомендовано проведение колоноскопии [11]. В дальнейшем в алгоритм обследования могут быть включены обзорная рентгенография брюшной полости, компьютерная томография (КТ), МРТ.

Лечение

Лечение хронического запора должно быть комплексным и предусматривать изменение образа жизни, характера питания, прием лекарственных препаратов.

Общие мероприятия

Больным рекомендуется повышение физической активности, употребление в течение дня значительного объема жидкости (не менее 2 л), увеличение содержания в пищевом рационе **пищевых волокон** (в частности, *пшеничных отрубей*), задерживающих воду в кишечнике и делающих его содержимое более жидким (до 20–25 г в сутки). Исследования, проведенные достаточно давно, показали, что пищевые волокна увеличивают частоту дефекаций при запорах, однако качество исследований было не очень высоким и продолжительность лечения ограничивалась 4 неделями [11]. К сожалению, пшеничные отруби часто вызывают метеоризм, в связи с чем до 50% пациентов самостоятельно прекращают их прием.

Псиллиум (оболочки семян подорожника *Plantago ovata*, подорожника овального) переносится больными лучше, чем пшеничные отруби, и может быть рекомендован в качестве терапевтического средства. Высокая эффективность псиллума доказана в лечении хронического запора у пожилых пациентов. Согласно мета-анализу 31 исследования по оценке эффективности различных слабительных препаратов у лиц пожилого возраста, при назначении псиллума ежедневного стула удалось достичь практически у всех больных, при этом по эффективности псиллиум не уступал макроголю, но значительно превосходил лактулозу [12].

Если общие мероприятия оказались недостаточно эффективными в устранении всех симптомов запора, назначаются **слабительные средства**.

Осмотические слабительные. К их наиболее изученным представителям относятся *полиэтиленгликоль (ПЭГ, макрогол)* и *лактолоза*, способствующие размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема. Применение осмотических слабительных — важный этап в лечении хронического запора, в том числе рефрактерного к терапии диетой с высоким содержанием пищевых волокон.

В 2011 г. был проведен мета-анализ эффективности ПЭГ и лактулозы, включающий 10 рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований за период с 1997 по 2007 г. с участием 868 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 70 лет, страдающих хроническим запором. ПЭГ продемонстрировал большую эффективность по таким показателям, как увеличение количества дефекаций в неделю, улучшение консистенции стула,

облегчение боли в животе и результативность монотерапии [13], при этом его применение реже сопровождалось возникновением тошноты и вздутия живота [14–16]. В международных клинических испытаниях установлена возможность длительного использования ПЭГ (до 17 мес) [17–20]. При курсовом назначении был показан эффект последействия — обеспечение нормальной работы кишечника после отмены препарата [21].

Благоприятный профиль безопасности осмотических слабительных позволяет применять их у беременных и кормящих женщин.

Стимулирующие слабительные (*бисакодил, пикосульфат натрия, антрахиноны*). Усиливают перистальтику за счет стимуляции нервных окончаний слизистой оболочки кишечника, подтверждена их более высокая эффективность при лечении хронического запора по сравнению с плацебо [22].

Однако применение стимулирующих слабительных препаратов нередко бывает сопряжено с различными побочными реакциями. Они часто вызывают не нормальный стул, а диарею со схваткообразными болями в животе и метеоризмом, приводят к развитию электролитных нарушений (гипокалиемии), обуславливают возникновение дегенеративных изменений клеток мейсснеровского и ауэрбахова сплетений, вызывают эффект привыкания и способствуют развитию «синдрома ленивого кишечника» («lazy bowel syndrome») [23]. Именно поэтому длительный прием стимулирующих слабительных (более 2 нед) не рекомендован.

Как уже говорилось выше, слабительные нередко не устраняют другие клинические симптомы, сопутствующие запору (боли в животе, метеоризм, напряжение при акте дефекации и др.). Оптимальным лечение можно считать только при устранении всех симптомов, включая сопутствующие, а также в случае хорошей переносимости и удобства для пациента. При этом необходимо учитывать, что большинство больных обращаются к врачу уже перепробовав несколько слабительных препаратов. Таким образом, правильная оценка анамнеза и эффективности использовавшихся ранее средств позволяет выбрать оптимальную дальнейшую тактику терапии.

Энтерокинетики

При отсутствии на фоне приема слабительных какого-либо из перечисленных выше критериев целесообразно назначение прокинетики из группы агонистов 5-HT₄-рецепторов. Единственный на сегодняшний день препарат этого класса, доступный в России, — *прукалоприд* подтвердил свою эффективность в 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях с частотой хороших результатов 73% [24].

Прукалоприд положительно влияет на все симптомы запора, включая сопутствующие (вздутие,

Таблица 1

Уровень доказательности эффективности различных методов лечения больных с хроническим запором

Метод лечения	Ramcumar D., Rao S.S. (2001)	ACG (2005)	ASCRS (2007)	WGO (2010)	Singh S., Rao S.S. (2010) [32]
Диетические рекомендации (растительные волокна и псиллиум)	1C	B (псиллиум)	B (растительные волокна, псиллиум)	2B (псиллиум) 3C (отруби)	2B (псиллиум)
Осмотические слабительные (полиэтиленгликоль и лактулоза)	1B	A (полиэтиленгликоль и лактулоза)	A (полиэтиленгликоль) B (лактолоза)	1A (полиэтиленгликоль) 2B (лактолоза)	1A
Дифенилметаны (бисакодил, пикосульфат натрия)	2B	B	C	3C	3C (бисакодил) 2A (пикосульфат натрия)
Антрахиноны (сенна и др.)	2B	B	C	3C	3C
Любипростон (в европейских странах не лицензирован)	—	—	A	1A	1A
Прукалоприд	—	—	—	1A	1A
Метод обратной связи (biofeedback) (в специально отобранной группе больных с нарушениями акта дефекации)	1B	C	B	1A	—
Хирургическое лечение (при тяжелых формах инертной толстой кишки)	2B	—	B	2B	—

Таблица 2

Эффективность различных методов лечения функциональных запоров с уровнями их доказательности (1A — самый высокий, 2C — самый низкий)

Метод лечения	Уровень доказательности
Прукалоприд	1A
Любипростон	1A
Метод обратной связи (biofeedback) — в случаях диссинергии мышц тазового дна	1A
Линаклотид	2A
Хирургические методы	2A
Псиллиум	2B
Бисакодил	2B
Препараты сенны	2C

абдоминальную боль), а также улучшает качество жизни и обеспечивает стойкий эффект при длительном применении [25, 26]. Его отличают удобство приема и дозирования (1 мг у пациентов старше 65 лет или 2 мг у лиц моложе 65 лет однократно в сутки) и предсказуемость действия. Побочные реакции, обычно мягкой выраженности (головная боль, абдоминальная симптоматика),

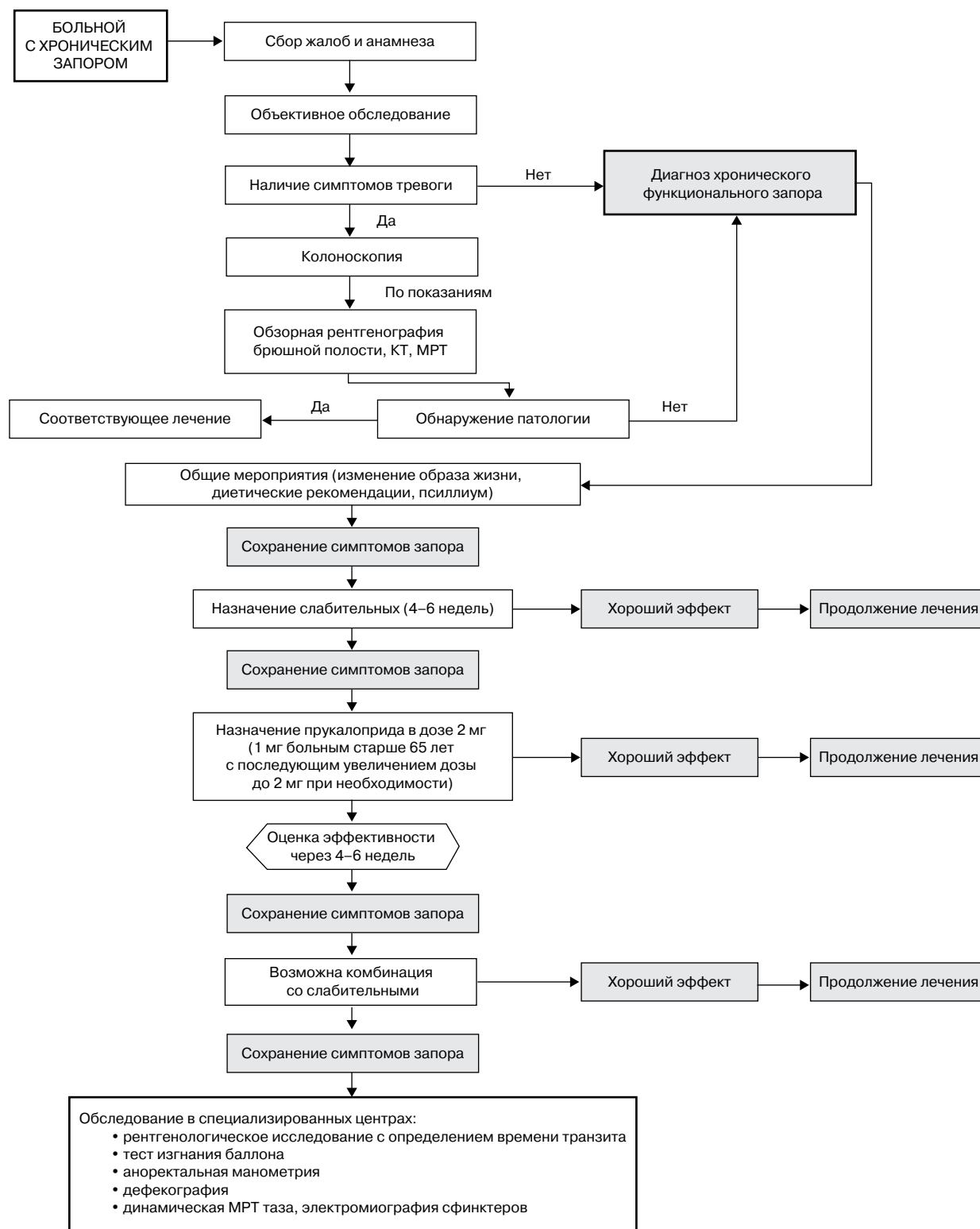
отмечаются чаще всего в первый день лечения, в большинстве случаев проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата. За исключением первого дня приема переносимость прукралоприда идентична плацебо [14, 27]. Препарат одобрен с 2009 г. в европейских странах для лечения хронических запоров в случаях, когда слабительные средства не обеспечили должного эффекта в устранении симптомов.

Новые препараты и методы для лечения хронического запора

В их числе следует назвать *любипростон* — препарат, активирующий хлоридные каналы и увеличивающий секрецию воды в кишечнике, и *линаклотид* — агонист гуанилатциклазы, также стимулирующий кишечную секрецию. Применяются лишь в США, в европейских странах не лицензированы.

Метод обратной связи (biofeedback) хорошо зарекомендовал себя только в тех случаях, когда запор связан с нарушениями акта дефекации (диссинергией мышц тазового дна). Значительно меньший эффект отмечается, если запор обусловлен замедленным транзитом. Кроме того, данный способ лечения предполагает участие опытного психотерапевта, что делает проблематичным его широкое применение

Алгоритм ведения больных с хроническим запором

**Хирургическое лечение**

Проводится достаточно редко и показано только больным с рефрактерным запором при условии, что им проведены специальные физиологические исследования (аноректальная манометрия,

баллонный тест, дефекография, исследование транзита по кишечнику) и доказаны серьезные двигательные нарушения, резистентные к другим методам лечения.

Уровень доказательности эффективности различных методов терапии при хронических запорах

В современной медицине используется шкала оценки доказательности эффективности тех или иных методов лечения. Так, уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение, Уровню В (средний) присуща умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения, Наконец, уровень С (низкий) характеризуется слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующих взглядах.

Кроме того, используется цифровая шкала оценки уровня рекомендации: 1 — рекомендации высокой силы, основанные на результатах рандомизированных контролируемых исследований; 2 — рекомендации средней силы, основанные на качественно проведенных одном или нескольких когортных исследованиях или исследованиях случай—контроль; 3 — рекомендации слабой силы, основанные на исследованиях и оценках экспертов, отражающих различные мнения.

В табл. 1 представлены выводы о доказательности эффективности различных методов лечения больных с хроническим запором, основанные на результатах исследований [28, 29, 32], выводах рабочей группы по изучению хронического запора Американского колледжа гастроэнтерологов

(American College of Gastroenterology, ACG) [25], заключении Американского общества хирургов-колопроктологов (American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS) (2007) [30] и рекомендации Всемирной организации гастроэнтерологов (WGO) [11].

На международном конгрессе по нейрогастроэнтерологии и моторике (Болонья, 2012) J. Task в устном докладе представил уровень доказательности различных методов лечения функциональных запоров с учетом новых слабительных препаратов (табл. 2).

На рисунке представлен алгоритм ведения больных с хроническим запором, разработанный с учетом европейских рекомендаций «Диагностика и лечение хронического запора» [31].

Заключение

Хронический запор остается одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Успех его лечения зависит, в первую очередь, от правильной диагностики, учитывающей все симптомы и жалобы больного. Эффективная терапия должна быть направлена на устранение всего комплекса проблем, связанных с хроническим запором, и улучшение качества жизни пациента. Лечение носит ступенчатый характер и включает в себя обязательную коррекцию образа жизни и питания больного, назначение слабительных средств и применение энтерокинетики прукалоприда.

Список литературы

1. Wald A., Scarpignato C., Mueller-Lissner S., Kamm A., Hinkel U., Helfrich I., Schuijt C., Mandel G. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(7):917-30.
2. Информация о заседании Экспертного совета по проблеме хронических запоров. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(4):90-1.
2. Report on Chronic constipation Advisory council session. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2011; 21(4):90-1.
3. Wald A., Sigurdsson L. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25:19-27.
4. Yost J., Haan N., Levine A., et al. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles. *Qual Life Res* 2005;14:1251-61.
5. Herz J., et al. *Fam Pract* 1996; 13(2):156-9.
6. Pare P., Ferrazzi S., Thompson G., Irvine J., Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(11):3130-7.
7. http://www.romecriteria.org/rome_III_gastro.
8. Chatoor D., Emmanouel A. Constipation and evacuation disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(4):517-30.
9. Tariq H. Constipation in long-term care. *Am Med Dir Assoc* 2007; 8(4):209-18.
10. Bharucha E. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21(4):709-31.
11. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Constipation: a global perspective. November 2010. <http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html>
12. Fleming V., Wade E. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8(6):514-50.
13. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson L. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation (Review of the Cochrane Collaboration). *The Cochrane Library* 2011. Issue 1.
14. Tack J., Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:502-8.
15. Petticrew M., Rodgers M., Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care* 2001; 10:268-73.
16. Dupont C., Leluyer B., Maamri N., et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:625-33.
17. Migeon-Duballet I., Chabin M., Gautier A., et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1227-35.
18. Corazziari E., Badialy D., Bazzocchi G., et al. Long-term efficacy, safety and tolerability of low doses of

- isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution [PMF-100] in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000; 46:522-6.
19. *Loening-Baucke V., Pashankar D.* A randomized, prospective study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics* 2006; 118:528-35.
20. *Denis Ph., Lerebours E.* Study of the long-term tolerance of Forlax in 16 patients treated for an average of 17 months for chronic constipation. *Med Chir Dig* 1996; 25(5).
21. *Черемушкин В., Кучерявый А., и др.* Ретроспективная оценка эффекта последствия при лечении хронического запора. *Врач* 2013; 3:58-62.
21. *Cheremushkin S.V., Kucheryavy Yu.A., et al.* Retrospective estimation of aftereffect at chronic constipation treatment. *Vrach*, 2013; 3:58-62.
22. *Bosshard W., Dreher R., Schnegg J., Bula C.* The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging* 2004; 21:911-30.
23. *Ford A.* An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(suppl. 1):1-28.
24. *Stanghellini V., Vandeplasse L., Kerstens R.* Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Gut* 2011; 60(suppl. 1):159-60.
25. *Camilleri M., et al.* Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation - follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(9):1113-23.
26. *Kerstens R., Vandeplasse L., Dubois D., et al.* *Gut* 2010; 59(suppl. 3):360.
27. *Tack J., et al.* Poster presented at DDW May 17-22, 2008. San Diego, California.
28. *Ramcumar P., Rao C.* Functional anorectal disorders. In: Irvine J., Hunt H.(eds). *Evidence-Based Gastroenterology*. London: B.C.Decker, 2001:207-22.
29. *Brandt J., Prather M., Quigley M., et al.* Systemic review of the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:5-22.
30. *Terment A., Bastawrous L., Morin A., et al.* Practice parameters for the evaluation and management of constipation. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:2013-22.
31. *Tack J., Müller-Lissner S., Stanghellini V., et al.* Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:607-710.
32. *Singh S., Rao S.S.* Pharmacologic management of chronic constipation. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39(3):509-27.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности

Д. И. Трухан

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Омск, Российская Федерация

Gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia: clinical efficacy and safety of prokinetic choice

D. I. Trukhan

State educational state-funded institution of higher professional education «Omsk state medical academy»,
Ministry of healthcare of Russian Federation, Omsk, Russian Federation

Цель обзора. Представить данные литературы о применении прокинетиков при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии.

Основные положения. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия относятся к наиболее распространенной гастроэнтерологической патологии. Ведущим звеном в патогенезе этих заболеваний является нарушение моторики органов гастроэзофагеальной зоны, что предполагает использование в базисной терапии прокинетиков. Итоприда гидрохлорид выгодно отличается от других прокинетиков по трем основным параметрам: наличию двойного механизма действия, отсутствию лекарственных взаимодействий и серьезных побочных эффектов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, прокинетики, итоприда гидрохлорид, Ганатон®.

The aim of review. To present literature data on application of prokinetics at gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia.

Summary. Gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia are considered to be the most common gastroenterological diseases. Motility disorder of gastroesophageal zone plays a leading part in pathogenesis of these diseases that assumes application of prokinetics as a baseline therapy. Itopride hydrochloride has advantage over other prokinetics by three key parameters: double mechanism of action, absence of drug interactions and serious side effects.

Key words: gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, prokinetics, itopride hydrochloride, Ganaton®.

Трухан Дмитрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия». Контактная информация: dmitry_trukhan@mail.ru; 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12

Trukhan Dmitry I — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases and polyclinic therapy, State educational state-funded institution of higher professional education «Omsk state medical academy». Contact information: dmitry_trukhan@mail.ru; 644043, Omsk, Lenin street, 12.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и функциональная диспепсия (ФД) относятся к числу наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний [1–6]. В их развитии участвует ряд общих причинных и патофизиологических факторов, что в определенных ситуациях приводит к формированию синдрома «перекреста» клинической симптоматики, усложняющего верификацию диагноза и выбор терапии [7].

Известно, что приоритетным звеном в патогенезе ГЭРБ и ФД является нарушение моторики органов гастроэзофагеальной зоны [2, 3, 6], что определяет целесообразность использования в базисной терапии этих заболеваний лекарственных препаратов, воздействующих на моторную функцию *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и препятствующих антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры. Указанные препараты объединены в группу прокинетиков.

Применение прокинетиков в комплексной терапии ГЭРБ позволяет устранить регургитацию содержимого желудка в пищевод и тем самым снизить частоту рецидивов заболевания. Совместное применение прокинетиков и антисекреторных препаратов, в первую очередь *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), обеспечивает проведение полноценной патогенетической терапии ГЭРБ [3, 8–11]. Эффективность прокинетиков в лечении ФД в соответствии с российскими и международными рекомендациями значительно превышает эффект плацебо [2, 4, 12–15].

На российском фармацевтическом рынке прокинетиков в настоящее время представлены тремя международными непатентованными наименованиями — метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид. Другие препараты этой группы (цизаприд, мозаприд, тегасерод) в *Российской Федерации* (РФ) не зарегистрированы. Срав-

нительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетиков по G. Holtmann (2006) представлена в табл. 1 [16]. С учетом последующих исследований в оригинальную таблицу внесен ряд дополнений [17–20].

Мозаприд является агонистом серотониновых 5-HT₄-рецепторов. Препарат разрешен к применению в Казахстане, Белоруссии, Украине. В США, Западной Европе и России он не зарегистрирован. Мозаприд следует с осторожностью применять одновременно с *нестероидными противовоспалительными препаратами* (НПВП), блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов, холинергическими и антихолинергическими средствами. В инструкциях по применению препарата отмечена возможность развития тахикардии.

Цизаприд тоже относится к агонистам серотониновых 5-HT₄-рецепторов. Препарат повышает тонус и двигательную активность ЖКТ, повышает тонус сфинктера нижнего отдела пищевода и предотвращает заброс содержимого желудка в пищевод. Способствует опорожнению желудка и двенадцатиперстной кишки, продвижению пищи по тонкой и толстой кишке, предупреждает стаз и гастродуоденальный рефлюкс.

Механизм действия препарата связывают с повышением выделения ацетилхолина из окончаний холинергических нервов брыжеечных сплетений в кишечнике. Однако в связи с обнаруженными серьезными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала Q–T, опасные желудочковые аритмии) цизаприд (Coordinax) был изъят из обращения в подавляющем большинстве стран, в том числе в 2000 г. в РФ [23, 24].

Тегасерод, еще один агонист 5-HT₄-рецепторов, продемонстрировал в плацебо-контролируемых исследованиях повышенный риск развития инсульта и инфаркта. В связи с этим по решению

Таблица 1

Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетиков по G. Holtmann [16]

Характеристики	Итоприда гидрохлорид	Домперидон	Метоклопрамид	Цизаприд	Мозаприд
Механизм действия	D ₂ -антагонист + ингибитор ацетилхолинэстеразы	D ₂ -антагонист	D ₂ -антагонист + 5-HT ₃ -агонист	5-HT ₄ -агонист	5-HT ₄ -агонист
Прокинетическое действие	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное
Противорвотное действие	Умеренное	Умеренное	Выраженное	Отсутствует	Отсутствует
Экстрапирамидные эффекты	Редко	Редко	Часто	Редко	Редко
Удлинение интервала Q–T	Не вызывает	Вызывает ^{1,2}	Не вызывает	Вызывает	Не вызывает (?) ³

¹ Рекомендации Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency) [21].

² В инструкции по медицинскому применению оригинального препарата домперидона в разделе «Побочные действия» говорится: «В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной смерти».

³ В ряде работ мозаприд включен в число лекарственных препаратов, удлиняющих интервал Q–T [22].

FDA тегасерод (Zelnorm) в 2007 г. был изъят из обращения в США [6, 23, 24].

Метоклопрамид является антагонистом дофаминовых (D_2), а также серотониновых ($5-HT_3$) рецепторов (в высоких дозах). Стимулирует двигательную активность верхнего отдела ЖКТ, в том числе регулирует тонус *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) в покое и нормализует его моторную функцию. Вместе с тем у препарата имеется существенный недостаток — способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что делает его применение в настоящее время ограниченным из-за развития выраженных побочных эффектов «центрального» характера (экстрапирамидных расстройств, головной боли, головокружений, сонливости, депрессии) и гормональных сдвигов (гиперпролактинемии с галактореей, гинекомастии, нарушений менструального цикла). Метоклопрамид не удлиняет интервал $Q-T$, но при его применении возможны как нарушения ритма сердца (тахикардия/брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада), так и непредсказуемые изменения сосудистого тонуса (гипотензия/гипертензия).

Определяющими критериями для выбора препарата являются клиническая эффективность и безопасность для пациента. Результаты многочисленных международных и российских исследований свидетельствуют об эффективности домперидона и итоприда гидрохлорида в лечении ФД и ГЭРБ [2, 9, 10, 14, 17, 18, 20, 25–29]. С позиций безопасности в настоящее время выбор прокинетики в практической деятельности врача ограничивается двумя действующими лекарственными средствами — домперидон и итоприда гидрохлорид.

Домперидон блокирует дофаминовые D_2 -рецепторы. Прокинетиические свойства связаны с блокадой периферических дофаминовых рецепторов и устранением ингибирующего влияния дофамина на функции ЖКТ. Препарат увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, улучшает работу желудка, ускоряя его опорожнение в случае замедления этого процесса, повышает тонус НПС. Противорвотное действие обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и блокадой хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра. Домперидон предупреждает развитие или уменьшает выраженность тошноты и рвоты.

Итоприда гидрохлорид обладает двойным механизмом прокинетиического действия: усиливает моторику ЖКТ за счет антагонизма с D_2 -дофаминовыми рецепторами и ингибирования ацетилхолинэстеразы. Ускоряет высвобождение ацетилхолина, подавляет его разрушение. Стимулирует пропульсивную моторику желудка за счет антагонизма с D_2 -рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэсте-

разы. Оказывает специфическое действие на верхние отделы ЖКТ, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение. Кроме того, обладает противорвотным эффектом за счет взаимодействия с D_2 -рецепторами, находящимися в триггерной зоне. Вызывает дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином. Не оказывает влияния на сывороточные концентрации гастрина.

Представленные в табл. 1 данные позволяют рассматривать итоприда гидрохлорид в качестве препарата первой линии в лечении двигательных нарушений желудка [16]. От других средств, стимулирующих двигательную функцию желудка, итоприда гидрохлорид выгодно отличается сочетанием двойного механизма прокинетиического действия и отсутствием серьезных побочных реакций, характерных, например, для метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и цизаприда (удлинение интервала $Q-T$). Аналогичное мнение было высказано и на специальном симпозиуме по лечению ФД в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов, состоявшегося в 2005 г. в Монреале [30].

В ряде исследований изучалась эффективность итоприда гидрохлорида в сравнении с домперидоном при ГЭРБ и ФД [31–33]. Так, установлено, что итоприда гидрохлорид эффективнее домперидона уменьшает симптомы диспепсии — тяжесть после еды, быстрое насыщение, жжение или боль в эпигастральной области [32, 33]. Лучшие результаты наблюдались у больных ГЭРБ: существенное или умеренное улучшение отмечены в 67,4% в группе итоприда против 59,1% в группе домперидона ($p < 0,05$). По окончании курса лечения через 1 месяц эффективность проведенной терапии (исчезновение или значительное снижение интенсивности болей в эпигастрии и диспепсических расстройств) составила для итоприда гидрохлорида 81,3%, для домперидона — 73,9% ($p < 0,05$) при значительно меньшем числе отмеченных побочных эффектов в первой группе [32].

В сравнительном слепом рандомизированном исследовании эффективности итоприда гидрохлорида и домперидона у больных с ФД [31] положительный результат был отмечен у 70% больных, получавших домперидон, и у 81% принимавших итоприда гидрохлорид, что дало основание авторам рекомендовать итоприда гидрохлорид в качестве препарата выбора при ФД. В мета-анализе [28], посвященном сравнительной эффективности прокинетииков при ФД, было продемонстрировано, что итоприда гидрохлорид статистически достоверно эффективнее плацебо, домперидона и цизаприда по влиянию на общее состояние пациента и на симптомы нарушения моторики (чувство раннего насыщения и дискомфорт после еды).

Применение итоприда гидрохлорида в течение 2 нед у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами [34, 35] способствовало достовер-

ному купированию и уменьшению выраженности жалоб в среднем в 45,8% случаев, в то время как домперидон показал свою эффективность только у 18,8% больных ($p < 0,05$). Согласно фармако-экономическим показателям [35], выбор итоприда гидрохлорида способствовал снижению стоимости лечения в 1,3 раза по сравнению с домперидоном.

Итоприда гидрохлорид не влияет на уровень сывороточного гастрина, практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС [36]. Препарат не оказывает влияния на средний уровень пролактина в крови, не обладает сродством к 5-НТ₄-рецепторам, что делает его безопаснее других прокинетики при наличии у пациента кардиологической патологии [37, 38].

Результаты применения итоприда гидрохлорида более чем у 10 млн больных не выявили ни одного случая удлинения интервала Q–T [38–41]. В одном из первых постмаркетинговых исследований с участием 3741 пациента и 918 врачей (гастроэнтерологи, терапевты, хирурги) 3703 человека (99%) оценили общую переносимость препарата как «хорошую–отличную–удовлетворительную» [25]. В индийской части исследования [42], в котором приняли участие 829 докторов и 2108 пациентов, страдающих ФД, общую переносимость препарата оценили как «хорошую» или «отличную» 2079 человек (98,6%). Основными побочными эффектами явились диарея (0,7% случаев), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%) [25].

Метаболизируется итоприда гидрохлорид флаavin-зависимой монооксигеназой, а не энзимной системой, связанной с цитохромом P-450 (CYP450), т.е. препарат не влияет ни на одну из CYP-опосредствованных реакций в микросомах печени. Отсутствие ингибирования цитохрома CYP450 определяет и минимальное гепатотоксическое влияние итоприда, что позволяет избежать нежелательных лекарственных взаимодействий и использовать его вместе с другими препаратами, которые метаболизируются при помощи системы CYP450, без изменения фармакологических свойств последних, в первую очередь ИПП [43, 44]. Итоприда гидрохлорид можно сочетать с антисекреторными средствами, антацидами, алгинатами, ферментными препаратами, урсодезоксихолевой кислотой.

Домперидон повышает уровень пролактина в сыворотке крови и может стимулировать появление нейроэндокринных явлений, таких как галакторея, гинекомастия и аменорея.

Антихолинергические средства ослабляют действие домперидона, а антисекреторные и антацидные препараты снижают его биодоступность.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P-450 — антибиотики группы макролидов (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые

препараты группы азолов (флуконазол, итраконазол, кетоконазол и вориконазол), ингибиторы ВИЧ-протеазы (ампренавир, атазанавир, индинавир, нелфинавир, фосампренавир, ритонавир и саквинавир), амиодарон (кордарон), антагонисты кальция (дилтиазем и верапамил) могут блокировать метаболизм домперидона и повышать его уровень в плазме (совместное применение требует осмотительности или противопоказано).

С осторожностью следует использовать домперидон одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы. Не исключается его влияние на всасывание применяемых одновременно с ним препаратов с замедленным высвобождением действующего вещества.

Бельгийская рабочая группа по фармаконадзору (PhVWP) в 2011 г. отметила, что домперидон следует использовать с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердца, в том числе с сердечной недостаточностью, стенокардией и нарушениями сердечного ритма [45]. В начале 2012 г. Агентство по регуляции оборота лекарственных средств и продукции медицинского назначения Великобритании (MHRA) сообщило об обновлении информации для препаратов, в состав которых входит домперидон, на основании результатов двух исследований, в которых был сделан вывод, что прием домперидона в высоких дозах (более 30 мг/сут) или у пациентов старше 60 лет может быть ассоциирован с повышенным риском тяжелой желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти [46]. В инструкцию по медицинскому применению домперидона в раздел «Побочные действия» внесено следующее дополнение: «В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной смерти».

В марте 2014 г. ЕМА (Европейское медицинское агентство) после проведения оценки домперидона «польза/риск» дало такие указания [21]: препарат показан только при симптомах тошнота и рвота, рекомендуемая доза составляет не более 30 мг в сутки, продолжительность приема не более одной недели; изъят ряд показаний к применению — изжога, вздутие живота и др.; подчеркивается, что не следует применять домперидон в сочетании с другими лекарственными средствами, которые вызывают сходные воздействия на сердце, и в сочетании с лекарственными препаратами уменьшающими распад препарата в организме; не рекомендуется назначать при умеренных и тяжелых нарушениях функции печени, больным с повышенным риском или уже с существующими нарушениями электрической активности сердца или сердечного ритма; не показан он также пациентам: 1) старше 60 лет; 2) с удлинением интервала Q–T; 3) с наличием сердечно-сосудистых заболеваний [21].

В гастроэнтерологической практике часто приходится сталкиваться с одновременным приемом прокинетики и препаратов, потенциально способствующих удлинению интервала $Q-T$ (ингибитор протонной помпы, кларитромицин и др.) [18, 20, 22]. В этой ситуации алгоритм обеспечения лекарственной безопасности складывается из 3 взаимодополняющих компонентов [18, 20]. *Во-первых*, выделение групп риска — к ним относятся пациенты с рядом клинических состояний и с заболеваниями различных органов и систем [22, 23], при которых возможно приобретенное удлинение интервала $Q-T$; у этих лиц перед началом терапии целесообразно обратить внимание на продолжительность интервала $Q-T$ на ЭКГ. *Во-вторых*, выделение случаев появления «тревоги», к которым следует отнести возникновение во время лечения таких симптомов, как обморок или тахикардия, а также увеличение $Q-T$ на 30–60 мс на фоне терапии по сравнению с исходным. *В-третьих*, выбор наиболее безопасного препарата, например замена домперидона на итоприда гидрохлорид, у которого не отмечено влияния на продолжительность интервала $Q-T$. Грамотное мониторирование интервала $Q-T$ позволит избежать серьезных кардиоваскулярных осложнений лекарственной терапии.

Таким образом, по критериям безопасности и эффективности итоприда гидрохлорид является приоритетным прокинетиком в лечении ГЭРБ и ФД.

В Римских критериях III отмечается, что единственным патогенетическим фактором ФД, который в настоящее время можно считать доказанным, являются нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. К основным нарушениям относятся: гастропарез, снижение тонуса сфинктеров, расстройство аккомодации (релаксации) желудка и ритма перистальтики [47, 48].

Гастропарез — ослабление моторики антрального отдела желудка с замедлением эвакуации содержимого отмечается у 50% больных ФД. Идиопатический гастропарез рассматривается как функциональное расстройство желудка, в основе которого лежит нарушение эвакуаторной функции и которое проявляется эпизодами тошноты, возникающими несколько раз в неделю, кратковременными эпизодами рвоты (не реже 1 раза в неделю) или стереотипными приступами рвоты (продолжительностью до 1 нед), возникающими не менее 3 раз в год [49].

Указанная симптоматика может наблюдаться и при органической патологии ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), системных заболеваниях соединительной ткани и метаболических заболеваниях.

Одной из актуальных проблем для медицинской практики является диабетический гастропарез, развивающийся на фоне генерализованной

диабетической полинейропатии, когда в процесс вовлекается и нервный аппарат стенки желудка [50–55]. В нескольких исследованиях отмечено, что у пациентов с диабетическим гастропарезом итоприда гидрохлорид эффективно стимулирует сократительную способность желудка, ускоряет его опорожнение, устраняет дискоординацию антрального отдела и двенадцатиперстной кишки [30, 31, 54–58].

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предполагать, что в ближайшей перспективе показания к применению итоприда гидрохлорида будут расширены и препарат можно будет использовать при лечении больных с нарушениями двигательной функции кишечника.

На сегодняшний день получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии итоприда на моторику кишечника [59]. Представляется перспективным применение его у пациентов с хроническим дуоденитом и явлениями дуоденостаза [60, 61].

По результатам исследования *in vitro* и *in vivo*, проведенного на морских свинках, итоприда гидрохлорид в отличие от других прокинетиков активирует как перистальтику, так и сегментарную активность кишечника путем повышения давления в толстой кишке, стимулирует контрактильную активность ЖКТ от желудка до толстой кишки, что позволяет использовать его для лечения функционального запора [62].

В ходе ряда исследований установлено, что итоприда гидрохлорид ускоряет не только опорожнение желудка, но и сокращает время транзита пищевых масс по тонкой кишке [26, 31]. Уменьшение клинической симптоматики синдрома раздраженного кишечника с запором ($p < 0,01$) отмечено у пациентов с сопутствующей ГЭРБ, в комплексном лечении которой использовался итоприда гидрохлорид [63]. В части исследований показано снижение выраженности и интенсивности кишечных симптомов при использовании препарата для подготовки пациентов к колоноскопии [64, 65]. В алгоритмах лечения хронического запора отмечается целесообразность комбинации итоприда гидрохлорида с пребиотиками (Дюфалак®) и пробиотиками в терапии функционального запора [66].

Возможное влияние прокинетиков на моторику кишечника представлено в табл. 2.

Итоприда гидрохлорид, разработанный в лаборатории японской компании «Hokuriku Seiyaku Co., Ltd», применяется в гастроэнтерологии с 1995 г. [68].

Оригинальный препарат итоприда гидрохлорида Ганатон® (Ganaton® — своеобразная аббревиатура от «gastric natural tone», т.е. восстанавливающий нормальный тонус желудка) компании «Abbott» появился на российском фармацевтиче-

Таблица 2

Действие прокинетиков на моторику кишечника [18, 67]

Показатель	Метоклопрамид	Домперидон	Итоприд
Увеличение тонкокишечного транзита после еды	?	0	+ +
Пропульсивная активность толстой кишки	+/-	0	+
Толстокишечный транзит	0	0	+

ском рынке в 2007 г. и продемонстрировал клиническую эффективность и безопасность у пациентов с ГЭРБ [10, 33, 48, 69–71], ФД [32, 40, 41, 72–76] и другими заболеваниями органов пищеварения с нарушениями моторики [34, 35, 50, 63]. Ганатон® рассматривается в качестве препарата первого выбора при полиморбидности и лечении перекреста ФД и ГЭРБ у пожилых пациентов [77] и пациентов с ожирением [78].

При проведении противоопухолевой химиотерапии в онкологической практике отмечена эффективность и безопасность Ганатона® в составе комбинированной антиэметической терапии для профилактики острой рвоты и тошноты, а также в виде монотерапии для купирования отсроченной тошноты [79].

В оториноларингологии применение Ганатона® у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом приводит к уменьшению жалоб, предъявляемых больными, и ослаблению выраженности ларингоскопических признаков (гиперемия и отечность слизистой оболочки черпаловидных хрящей) [80].

Наличие в арсенале практикующего врача эффективного и безопасного прокинетика Ганатон® (итоприда гидрохлорида) позволяет проводить полноценную патогенетическую терапию ГЭРБ, ФД и ряда других заболеваний органов пищеварения, в основе которых лежат нарушения моторики ЖКТ. Ганатон® выгодно отличается от других прокинетиков по трем основным параметрам — наличию двойного механизма действия, отсутствию серьезных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

Список литературы

1. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (MEGRE): первые итоги. Эксперим клин гастроэнтерол 2009; 6:4-12.
1. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., et al. Multicenter study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE): the pilot results. Eksperim klin gastroenterol 2009; 6:4-12.
2. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(3):80-92.
2. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kartavenko I.M., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of functional dyspepsia. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(3):80-92.
3. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бусарова Г.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (Обзор материалов XVII Российской гастроэнтерологической недели, 10-12 октября 2011 г., Москва). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22 (5):13-23.
3. Mayev I.V., Yurenev G.L., Busarova G.A. Gastroesophageal reflux disease (Review of proceedings of XVII Russian gastroenterological week, October, 10-12, 2011, Moscow). Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(5):13-23.
4. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Функциональная диспепсия в свете современных представлений. Consilium medicum. Гастроэнтерология 2012; 8:72-5.
4. Uspensky Yu.P., Balukova E.V. Functional dyspepsia: the modern concept. Consilium medicum. Gastroenterology 2012; 8:72-5.
5. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первого контакта. Рос мед вести 2013; 1:16-25.
5. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Gastroesophageal reflux disease in practice of first contact physician. Ros med vesti 2013; 1:16-25.
6. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб: СпецЛит, 2013. 367 с.
6. Trukhan D.I., Viktorova I.A. Internal diseases: Gastroenterology. SPb: SpetsLit, 2013. 367 p.
7. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2013; 5:17-22.
7. Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev D.N. Clinical value of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease «overlap» syndrome. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2013; 5:17-22.
8. Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J., et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:249-56.
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Иванченко Е.А., Карманова Е.А. Использование прокинетиков в коррекции моторно-тонических нарушений органов пищеварения. Клин мед 2009; 3:49-53.
9. Mayev I.V., Samsonov A.A., Ivanchenko Ye.A., Karmanova Ye.A. Application of prokinetics in treatment of motor and tonic disorders of digestive organs. Klin med 2009; 3:49-53.
10. Шентулин А.А., Киприанис В.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 21(5):39-43.
10. Sheptulin A.A., Kiprianis V.A. Modern options of prokinetic application in treatment of gastroesophageal reflux disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 21(5):39-43.
11. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Диагностическая и лечебная тактика врача общей практики при изжоге. Справочник врача общей практики 2013; 4:19-26.
11. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Diagnostic and medical

- approach of general practitioner at heartburn. The manual for general practitioner. 2013; 4:19-26.
12. Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology 2006; 130:1466-79.
 13. *Hiyama T., Yoshihara M., Tanaka S., et al.* Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24 (4):537-46.
 14. *Буеверов А.О., Маев И.В., Самсонов А.А., Кочетов С.А.* Место прокинетиков в последних алгоритмах диагностики и лечения функциональной диспепсии. Рус мед журн 2010; 9:549-53.
 14. *Buyeverov A.O., Maev I.V., Samsonov A.A., Kochetov S.A.* The role of prokinetics in recent algorithms of diagnostics and treatment of functional dyspepsia. Rus med zhurn 2010; 9:549-53.
 15. *Miwa H., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S., et al.* Asian consensus report on functional dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil 2012; 18:150-68.
 16. *Holtmann G.* Understanding functional dyspepsia and its treatment with itopride. Medical Tribune 2006; 11:1-15.
 17. *Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Гришечкина И.А.* Прокинетика: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид. Рос мед вести 2013; 3:29-40.
 17. *Trukhan D.I., Tarasova L.V., Grischechkina I.A.* Prokinetics: itopride hydrochloride in the focus of attention. Ros med vesti 2013; 3:29-40.
 18. *Тарасова Л.В., Трухан Д.И.* Выбор прокинетика с позиций эффективности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача 2013; 11:32-37.
 18. *Tarasova L.V., Trukhan D.I.* The choice of prokinetic drug from standpoint of efficacy and drug safety. The manual for outpatients doctors 2013; 11:32-37.
 19. *Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Тарасова Л.В.* Прокинетика: в фокусе внимания итоприда гидрохлорид. Здоровье Украины 2014; 1-2:38-9.
 19. *Trukhan D.I., Grischechkina I.A., Tarasova L.V.* Prokinetics: itopride hydrochloride in the focus of attention. Health of the Ukraine 2014; 1-2:38-9.
 20. *Трухан Д.И., Тарасова Л.В.* Патогенетическая терапия функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: выбор прокинетика. Практическая медицина 2014; 1:147-52.
 20. *Trukhan D.I., Tarasova L.V.* Pathogenic therapy of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: choice of prokinetic drug. Prakticheskaya meditsina 2014; 1:147-52.
 21. C recommends restricting use of domperidone. 07 March 2014 EMA/129231/ 2014. Available from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002039.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
 22. *Лиманкина И.Н.* Синдром удлиненного интервала Q—T и проблемы безопасности психофармакотерапии. Вестник аритмологии. -2008; 52:66-71.
 22. *Limankina I.N.* Syndrome of prolonged Q—T interval and safety issues of psychopharmacotherapy. Arrhythmology bulletin. -2008; 52:66-71.
 23. *Трухан Д.И., Тарасова Л.В.* Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2013; 5:9-16.
 23. *Trukhan D.I., Tarasova L.V.* Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterological practice. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2013; 5:9-16.
 24. *Тарасова Л.В., Трухан Д.И.* Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. Эксперим клин гастроэнтерол 2013; 4:81-7.
 24. *Tarasova L.V., Trukhan D.I.* Drug safety in gastroenterology. Eksperim klin gastroenterol 2013; 4:81-7.
 25. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group. Post marketing surveillance study of ganaton (Itopride Hydrochloride) in the management of functional dyspepsia. Gastroenterology Today 2004; 8:1-8.
 26. *Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T., et al.* A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. N Engl J Med 2006; 354(8):832-840.
 27. *Sun J., Yuan Y.Z., Holtmann G.* Itopride in the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients: a prospective, multicentre, post-marketing observational study. Clin Drug Investig 2011; 31(12):865-75.
 28. *Huang X., Lv B., Zhang S., et al.* Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2012; 18(48):7371-7.
 29. *Шептулин А.А.* Современные возможности применения домперидона при лечении гастроэнтерологических заболеваний. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(6):4-8.
 29. *Sheptulin A.A.* Modern options of domperidone application at treatment of gastroenterological diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(6):4-8.
 30. *Tack J.* New therapeutic targets for FD: what, how and whom? In: Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes. Abstract book. Montreal, 2005:22-4.
 31. *Savant P., Das H.S., Desai N., et al.* Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itoprid hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. JAPI 2004; 52:626-8.
 32. *Мязин Р.Г.* Сравнение прокинетиков итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией. Рус мед журн 2010; 6:355.
 32. *Myazin R.G.* Comparison of prokinetic drugs (itopride and domperidone) at treatment of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia. Rus med zhurn 2010; 6:355.
 33. *Емельянов Д.Н., Стаценко И.Ю., Мязин Р.Г., и др.* Эффекты прокинетика Ганатон у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Материалы XV Российской гастроэнтерологической недели, октябрь 2009 г., Москва. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19 (5). Прил. 34:8.
 33. *Yemelyanov D.N., Statsenko I.Yu., Myazin R.G., et al.* Effects of prokinetic drug Ganaton at gastroesophageal reflux disease. Abstracts of XV Russian gastroenterological week, October, 2009, Moscow. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(5). Enc. 34:8.
 34. *Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Москалева А.Б., Данилевская Н.Н.* Сравнительное исследование клинической эффективности итоприда и домперидона у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами. Consilium medicum 2012; 14 (8):29-31.
 34. *Kucheryavy Yu.A., Sviridova A.V., Moskaleva A.B., Danilevskaya N.N.* Comparative study of clinical efficacy of itopride and domperidone at postgastroectomy disorders. Consilium medicum 2012; 14(8):29-31.
 35. *Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., Москалева А.Б., Данилевская Н.Н.* Фармакоэкономическая эффективность итоприда гидрохлорида и домперидона при постгастрорезекционных расстройствах. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2012; 1:22-7.
 35. *Kucheryavy Yu.A., Sviridova A.V., Moskaleva A.B., Danilevskaya N.N.* Pharmacoeconomical efficacy of itopride hydrochloride and domperidone at postgastroectomy disorders. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2012; 1:22-7.
 36. *Tack J.* Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. Gurr Opin Pharmacol 2008; 8 (6):690-6.
 37. *Kim Y.S., Kim T.H., Choi C.S., et al.* Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. World J Gastroenterol 2005; 11 (27):4210-4.
 38. *Gupta S., Kapoor V., Kapoor B., et al.* Effect of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers. J.K. Practitioner 2005; 12 (4):207-10.
 39. *Shenoy K.T., Veenasree, Leena K.B.* Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia. J Indian Med Assoc 2003; 101:387-8.
 40. *Шептулин А.А.* Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетика итоприда в их лечении. Consilium medicum 2007; 9(7):8-12.
 40. *Sheptulin A.A.* Stomach motor function disorder and potential of new prokinetic drug itopride application. Consilium medicum 2007; 9(7):8-12.

41. *Шептулин А.А.* Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении. Справочник поликлинического врача 2007; 9:31-6.
41. *Sheptulin A.A.* Stomach motor function disorder and potential of new prokinetic drug itopride application. The manual for outpatient doctors 2007; 9:31-6.
42. Ganaton Post Marketing Surveillance Study Group - Post marketing surveillance study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) in the management of functional dyspepsia. JAMA-India 2004; 3:69-74.
43. *Mushiroda T., Douya R., Takahara E., et al.* The involvement of flavin containing monooxygenase CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. Drug Metabol Dispos 2000; 28:1231-7.
44. *Sahoo B.K., Das A., Agarwal S., et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence study of a fixed dose combination of rabeprazole and itopride in healthy Indian volunteers. Arzneimittelforschung 2009; 59 (9):451-4.
45. Review of domperidone started. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing_medicines/human_referral_prac_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
46. Новая информация о кардиотоксичности домперидона. http://www.rlsnet.ru/news_1773.htm.
46. Update on cardiac toxicity of domperidone. Available from http://www.rlsnet.ru/news_1773.htm.
47. *Drossman D.A.* The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology 2006; 130 (5):1377-90.
48. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. *Douglas A. Drossman* (Editor). Degnon Associates, Inc; 3rd ed. 2006. 1048 p.
49. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M., et al.* Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006; 130:1466-79.
50. *Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Трофимова И.В.* Диабетический гастропарез: возможности прокинетической терапии. Фарматека 2010; 5:37-43.
50. *Sablin O.A., Il'chishina T.A., Trofimova I.V.* Diabetic gastroparesis: options of prokinetic therapy. Farmateka 2010; 5:37-43.
51. *Alam U., Asghar O., Malik R.A.* Diabetic gastroparesis: Therapeutic options. Diabetes Ther 2010; Aug; 1(1):32-43.
52. *Stevens J.E., Jones K.L., Rayner C.K., Horowitz M.* Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. Expert Opin Pharmacother 2013; 14 (9):1171-86.
53. *Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L.* American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. Am J Gastroenterol 2013; 108(1):18-37.
54. *Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю.* Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. Справочник врача общей практики 2013; 8:51-9.
54. *Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Yu.* Gastroenterological disorders at diabetes mellitus. The manual for general practitioner 2013; 8:51-9.
55. *Тарасова Л.В., Трухан Д.И.* Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики. Практическая медицина 2014; 1:41-5.
55. *Tarasova L.V., Trukhan D.I.* Diabetic gastroparesis: prokinetic drug choice in the focus of attention. Prakticheskaya meditsina 2014; 1:41-5.
56. *Masayuki N., et al.* Effect of itopride hydrochloride on diabetic gastroparesis. Kiso to Rinsho 1997; 31:2785-91.
57. *Lelyveld N., Linde J., Schipper M.* Effect of itopride on gastric emptying in long standing diabetes mellitus. J Neurogastroenterol Motil 2008; 5 (20):456-63.
58. *Venkatesh V., Kulkarni K.P.* Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial). J Indian Med Assoc 2008; 106 (12):814-5.
59. *Tsubouchi T., Saito T., Mizutani F., et al.* Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity *in vitro* and *in vivo*. J Pharmacol Exp Ther 2003; 306(2):787-93.
60. *Трухан Д.И., Тарасова Л.В.* Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. Эксперим клин гастроэнтерол 2012; 11:104-14.
60. *Trukhan D.I., Tarasova L.V.* Clinic, diagnostics and treatment of chronic duodenitis. Eksperim klin gastroenterol 2012; 11:104-14.
61. *Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А.* Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2013. 108 с.
61. *Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A.* Clinical presentation, diagnostics and treatment of main diseases of the esophagus, stomach and duodenum. Novokuznetsk: LLC «Poligrafist», 2013. 108 p.
62. *Lim H.C., Kim Y.G., Lim J.H., et al.* Effect of itopride hydrochloride on the ileal and colonic motility in guinea pig *in vitro*. Yonsei Med J 2008; 49 (3):472-8.
63. *Крapiвная О.В., Алексеенко С.А.* Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с синдромом раздраженного кишечника с запором, оценка эффективности терапии итопридом гидрохлоридом. Дальневосточный мед журн 2012; 4:22-5.
63. *Krapivnaya O.V., Alekseyenko S.A.* Course of gastroesophageal reflux disease at irritable bowel syndrome with constipation, estimation of itopride hydrochloride treatment response rate. Dalnevostochny med zhurn 2012; 4:22-5.
64. *Kim H.J., Kim T.O., Shin B.C., et al.* Efficacy of prokinetics with a split-dose of polyethylene glycol in bowel preparation for morning colonoscopy: a randomized controlled trial. Digestion 2012; 86 (3):194-200.
65. *Mishima Y., Amano Y., Okita K., et al.* Efficacy of prokinetic agents in improving bowel preparation for colonoscopy. Digestion 2008; 77 (3-4):166-72.
66. *Самсонов А.А.* Современные алгоритмы диагностики и лечения хронического запора. Consilium medicum. Гастроэнтерология 2012; 1:68-74.
66. *Samsonov A.A.* Modern algorithms of diagnostics and treatment of chronic constipation. Consilium medicum. Gastroenterology 2012; 1:68-74.
67. *Тарасова Л.В., Трухан Д.И.* Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб: СпецЛит, 2013, 144 с.
67. *Tarasova L.V., Trukhan D.I.* Bowel diseases. Clinical presentation, diagnostics and treatment. SPb: SpetsLit, 2013, 144 p.
68. *Gupta S., Kapoor V., Kapoor B.* Itopride: A novel prokinetic agent. J.K. Science 2004; 6 (2):106-8.
69. *Минушкин О.Н., Лоцинина Ю.Н.* Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ. Эффективная фармакотерапия гастроэнтерол 2008; 3:20-4.
69. *Minushkin O.N., Loschinina Yu.N.* Efficacy of application of Ganaton at the treatment of GERD. Effektivnaya farmakoter gastroenterol 2008; 3:20-4.
70. *Белоусова Е.А., Волчкова Е.В., Логинов А.Ф., и др.* Оценка клинической эффективности прокинетики ганатона (итопрд) в виде монотерапии и в комбинации с ингибитором протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Фарматека 2010; 15:74-80.
70. *Belousova Ye.A., Volchkova Ye.V., Loginov A.F., et al.* Estimation of clinical efficacy of prokinetic drug ganaton (itopride) as monotherapy and in combination to proton pump inhibitor at gastroesophageal reflux disease. Farmateka 2010; 15:74-80.
71. *Маев И.В., Андреев Н.Г., Самсонов А.А., Беляева Е.В.* Длительная, комбинированная терапия ГЭРБ — путь к поддержанию должного качества жизни и гарантия от осложненного течения заболевания. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2011; 2:11-8.
71. *Mayev I.V., Andreyev N.G., Samsonov A.A., Belyavtseva Ye.V.* Long-term, combined therapy of GERD - way to maintain due quality of life and prevent morbidity. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2011; 2:11-8.

72. Маев И.В., Трухманов А.С., Самсонов А.А., и др. Эффективность использования нового прокинетика с двойным механизмом действия итоприда гидрохлорида у больных функциональной диспепсией. Consilium medicum. Гастроэнтерология 2007; 2:33-8.
72. Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Samsonov A.A., et al. Efficacy of new prokinetic drug with double mechanism of action itopride hydrochloride at functional dyspepsia. Consilium medicum. Gastroenterology 2007; 2:33-8.
73. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19 (6):17-22.
73. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. Clinical aspects of functional dyspepsia and efficacy of ganaton (itopride hydrochloride) at its treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(6):17-22.
74. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией. Фарматека 2009; 13:50-4.
74. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. Efficacy of ganaton (itopride hydrochloride) at treatment of functional dyspepsia. Farmateka 2009; 13:50-4.
75. Маев И.В., Самсонов А.А., Буеверов А.О., Кочетов С.А. Место прокинетиков в последних алгоритмах диагностики и лечения функциональной диспепсии. Рус мед журн 2010; 9. URL: http://rmj.ru/articles_7072.htm
75. Mayev I.V., Samsonov A.A., Buyeverov A.O., Kochetov S.A. The place of prokinetics in recent algorithms of diagnostics and treatment of functional dyspepsia. Rus med zhurn 2010; 9. URL: http://rmj.ru/articles_7072.htm
76. Маев И.В., Самсонов А.А., Айвазова Р.А., и др. Желудочная диспепсия, регургитационные симптомы и пути их коррекции. Фарматека 2012; 2:39-44.
76. Mayev I.V., Samsonov A.A., Ayvazova R.A., et al. Gastric dyspepsia, regurgitation symptoms and ways of their treatment. Farmateka 2012; 2:39-44.
77. Звенигородская Л.А., Чурикова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых больных. Фарматека 2012; 10:23-5.
77. Zvenigorodskaya L.A., Churikova A.A. Gastroesophageal reflux disease at elderly patients. Farmateka 2012; 10:23-5.
78. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Чурикова А.А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением. Consilium medicum. Гастроэнтерология 2012; 1:11-4.
78. Zvenigorodskaya L.A., Bondarenko Ye.Yu., Churikova A.A. Treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with abdominal obesity. Consilium medicum. Gastroenterology 2012; 1:11-4.
79. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Роль ганатона в антиэметической терапии: новые возможности лечения Фарматека 2011; 20:85-8.
79. Snegovoy A.V., Manzyuk L.V. The role of ganaton in antiemetic therapy: new options of treatment. Farmateka 2011; 20:85-8.
80. Семенов Ф.В., Горбоносков И.В., Вартамян М.С. Опыт применения итоприда для лечения оториноларингологических проявлений ларингофарингеального рефлюкса. Фарматека 2011; 2:91-5.
80. Semenov F.V., Gorbonsosov I.V., Vartanyan M.S. Experience of itopride application at the treatment of laryngopharyngeal reflux otorhinolaryngological symptoms. Farmateka 2011; 2:91-5.

Ультразвуковое исследование в оценке сосудистой инвазии и морфологической верификации опухолей поджелудочной железы

(Клинический случай)

С. О. Степанов, Н. А. Рубцова, Д. В. Сидоров, Л. О. Петров, Л. А. Митина, В. И. Казакевич, Е. Н. Славнова, Э. В. Прозорова

ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Ultrasound investigation in estimation of vascular invasion and morphological verification of pancreatic tumors (Clinical case presentation)

S. O. Stepanov, N. A. Rubtsova, D. V. Sidorov, L. O. Petrov, L. A. Mitina, V. I. Kazakevich, Ye. N. Slavnova, E. V. Prozorova

State educational state-funded institution Gertsen Moscow oncological research institute Ministry of healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель публикации. Представить возможности ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике опухолей поджелудочной железы (ОПЖ).

Основные положения. Морфологическая верификация ОПЖ и оценка степени их распространенности являются основополагающими факторами планирования лечения пациентов. Традиционно «золотым стандартом» в выявлении опухоли и оценке сосудистой инвазии является компьютерная томография. В мировой практике УЗИ ОПЖ, как правило, используют лишь на этапе первичной диагностики, применение на этапе уточняющей диагностики ограничено из-за сложности архивации исследования и операторозависимости метода. Однако УЗИ-исследование может проводиться в различных плоскостях и положении больного, что в ряде случаев помогает получить дополнительную информацию. Хотя морфологическая верификация является ведущим фактором в определении прогноза и тактики лечения онкологических заболеваний, вопрос о ее необходимости и способах при ОПЖ до сих пор обсуждается.

The aim of publication. To present potential of ultrasound investigation (US) in diagnostics of pancreatic tumors (PT).

Summary. Morphological verification of PT and estimation of stage of their progression are the basic factors of treatment planning. Traditionally «the gold standard» in detection of tumor and estimation of vascular invasion is computer tomography. In world practice US at PT is used only at the stage of primary diagnostics, as a rule, application at specifying diagnostics stage is limited because the method is operator-dependent and storage of study data is complex. However US can be carried out in various planes and positions of the patient's body, that in some cases helps to receive additional information. Though morphological verification is the leading factor in assessment of prognosis and treatment approach at oncologic diseases, its necessity and ways of tissue sampling at PT is discussed up to now.

Conclusion. Potential of US in morphological verification and assessment of vascular invasion of PT is demonstrated by the clinical case example, that has

Степанов Станислав Олегович — доктор медицинских наук, руководитель отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена». Контактная информация: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3

Stepanov Stanislav O — MD, PhD, head of ultrasound diagnostics department, State educational state-funded institution Gertsen Moscow oncological research institute. Contact information: 125284, Moscow, 2-nd Botkinsky pr., 3

Прозорова Элина Владимировна — аспирант отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена». Контактная информация: prozorova.elina@yandex.ru; 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3

Prozorova Elina V — post-graduate student, abdominal surgery department, State educational state-funded institution Gertsen Moscow oncological research institute. Contact information: prozorova.elina@yandex.ru; 125284, Moscow, 2-nd Botkinsky pr., 3

Заключение. На примере клинического случая продемонстрированы возможности УЗИ в морфологической верификации и определении сосудистой инвазии ОПЖ, что позволило провести пациентке радикальное хирургическое лечение.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, сосудистая инвазия, ультразвуковое исследование, пункция.

allowed to carry out radical surgical treatment to the patient.

Key words: pancreatic cancer, neuroendocrine tumors of the pancreas, vascular invasion, ultrasound investigation, puncture.

Опухоли поджелудочной железы (ПЖ) представлены гетерогенной группой новообразований, многообразных по своему гистологическому строению. Большинство из них (85–90%) составляет протоковая аденокарцинома [1]. Опухоли эндокринной системы, или *нейроэндокринные опухоли* (НЭО), встречаются лишь в 1–2% случаев [2]. Согласно классификации ВОЗ 2010 г., различают высоко- и умеренно-дифференцированные нейроэндокринные опухоли (G1 и G2), низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (G3) [3]. Наиболее часто среди нейроэндокринных опухолей выделяют инсулиному, гастриному, глюкагоному, випому и соматостатиному, которые могут быть функционирующими и нефункционирующими [4]. При функционирующих опухолях ПЖ развивается синдром, обусловленный выбросом секретируемых опухолью гормонов (серотонина, брадикинина, гистамина и хромогранина А). Нефункционирующие опухоли клинически проявляются при достижении значительного размера за счет сдавления окружающих тканей и органов.

Глюкагонома — медленно растущая опухоль из альфа-клеток островков Лангерганса, продуцирующих глюкагон. Наиболее частыми клиническими симптомами являются: снижение массы тела (71%), повышение уровня глюкагона в крови, развитие некротической мигрирующей эритемы (67%), диабета (38%), хейлита и/или стоматита (29%), диареи (29%), анемии, стеатореи, тромбозов глубоких вен нижних конечностей [5].

Выбор тактики лечения НЭО зависит от стадии заболевания. При локализованных опухолях методом выбора является радикаль-

ное оперативное вмешательство. Хирургическое лечение при местнораспространенных опухолях с признаками вовлечения магистральных сосудов представляется спорным [6].

Несмотря на медленный рост опухоли, на момент постановки диагноза до 50% пациентов имеют отдаленные метастазы, в первую очередь в печень [7]. При выявлении изолированных метастазов комбинированное хирургическое лечение в объеме резекции ПЖ и печени является методом выбора. При множественных или нерезектабельных метастазах проводится химиотерапия [2],

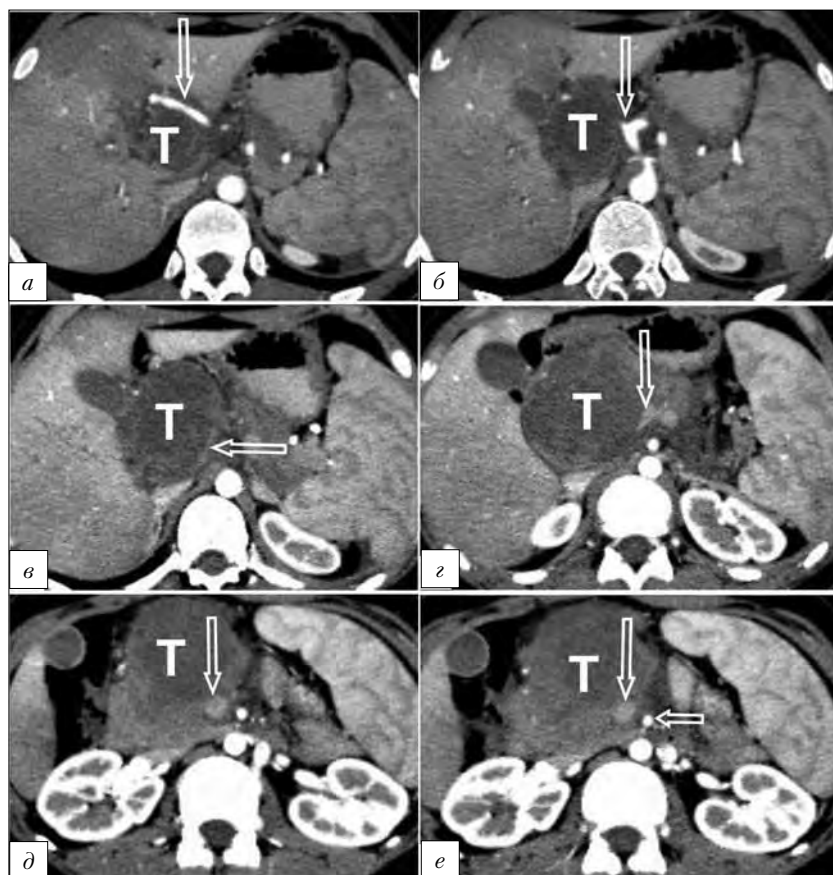


Рис. 1. Компьютерные томограммы органов брюшной полости. Взаимоотношение магистральных сосудов и опухоли головки поджелудочной железы. Стрелками отмечены сосуды: а — общая печеночная артерия (ОПА), б — чревный ствол, в — воротная вена (ВВ), г-е — верхняя брыжеечная вена (ВБВ)

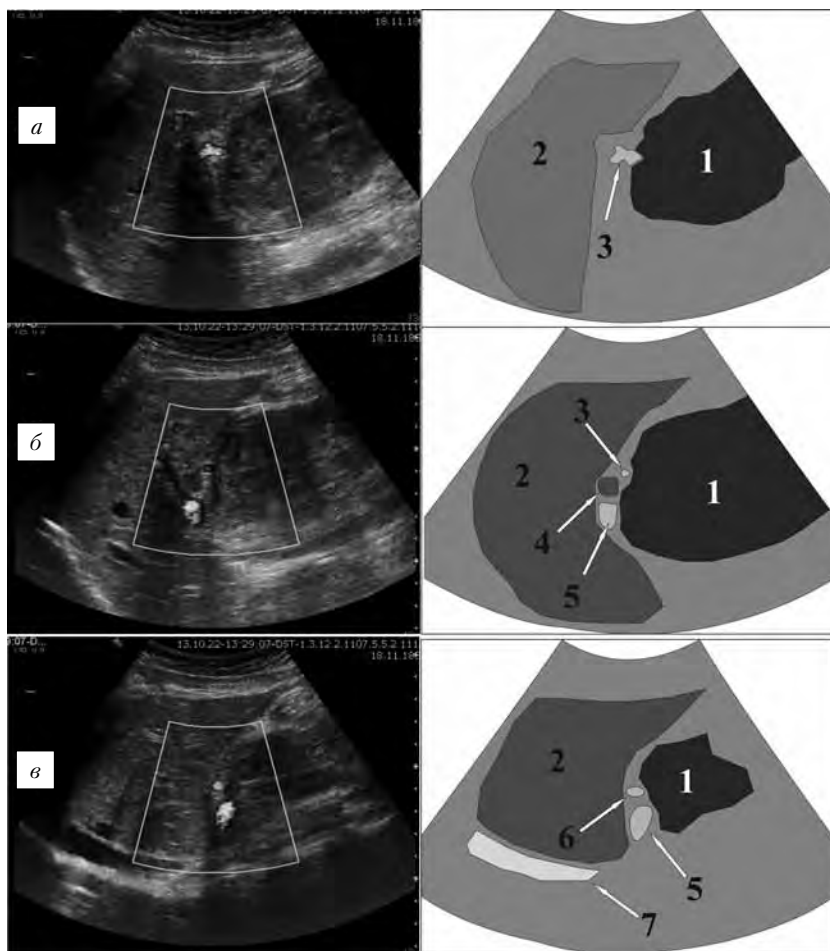


Рис. 2. Эхограммы органов брюшной полости. Взаимоотношение магистральных сосудов и опухоли головки поджелудочной железы (исследование в положении пациентки на левом боку, в сагиттальной плоскости; а, б, в — различные положения УЗ-датчика): 1 — опухоль; 2 — печень; 3 — СПА; 4 — гиперплазированный лимфатический узел; 5 — ВВ; 6 — ОПА; 7 — нижняя полая вена

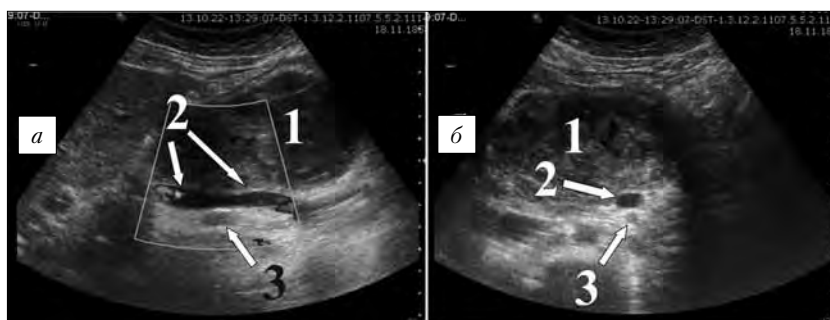


Рис. 3. Эхограммы органов брюшной полости. Сдавление опухолью головки поджелудочной железы ВВВ (исследование в положении пациентки на левом боку, а — в сагиттальной плоскости; б — в поперечной плоскости): 1 — опухоль; 2 — ВВВ; 3 — ВБА

хотя некоторые исследователи говорят об успешном лечении метастатического поражения печени путем ее трансплантации (при отсутствии метастазов в другие органы) [8].

В данной статье продемонстрированы возможности УЗИ в морфологической верифика-

ции и оценке сосудистой инвазии опухоли, что позволило провести радикальное хирургическое вмешательство.

Клинический случай

Пациентка М., 18 лет, поступила в отделение абдоминальной хирургии Института им. П. А. Герцена с жалобами на новообразование верхней половины живота, тошноту, рвоту, общую слабость, (предварительный диагноз — опухоль поджелудочной железы). При осмотре в верхней половине живота объемное округлое образование размером около 10 см. Клинических проявлений нейроэндокринной природы опухоли не выявлено. Уровень NSE составил 26,6 нг/мл (норма до 12,5 нг/мл). Проведено комплексное обследование, включавшее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, органов брюшной полости, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, пункцию новообразования под контролем УЗИ.

КТ-исследование органов грудной клетки не выявило патологических изменений. При гастроскопии определено давление опухоли извне на выходной отдел желудка.

В процессе КТ органов брюшной полости обнаружено опухолевое образование, исходящее из головки ПЖ, размером 110×87×93 мм, неоднородной структуры, с признаками экстракапсулярного роста. Опухоль инфильтрирует парапанкреатическую клетчатку, распространяясь до уровня ворот печени и корня брыжейки тонкой кишки (рис. 1).

УЗИ выполнялось в положениях пациентки лежа на спине и на левом боку. Во время осмотра выявлено, что из головки ПЖ исходит образование округлой формы, с четким ровным контуром, размером 12×9 см. Его структура солидная с кистозными

включениями, эхогенность снижена, при цветовом доплеровском картировании лоцируется умеренно выраженный кровоток. Вирсунгов проток на всем протяжении не расширен, отдавлен образованием кзади и каудально. Опухоль плотно прилежит к нисходящему отделу двенадцатиперстной

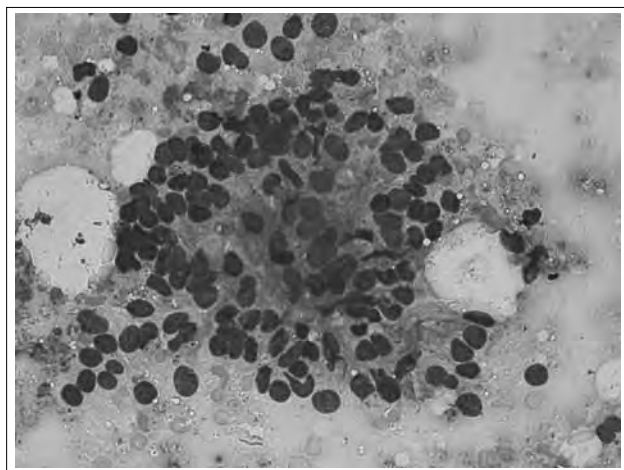


Рис. 4. Цитограмма пункционного материала, $\times 400$. Окраска азур-эозином. Нейроэндокринная опухоль G2

опухолью, контур вены был четким, ровным, а ветви, по сравнению с осмотром на спине, не расширены. При осмотре на левом боку степень сдавления опухолью ВБВ существенно не изменилась (рис. 2).

На рис. 3 представлены эхограммы взаимоотношения опухоли с ВБВ и ВБА. Определяется прилегание опухоли к стенке вены, прослеживается гиперэхогенный слой между стенкой вены и опухолью, сосуд незначительно сдавлен. Как видно, ВБА не вовлечена опухолью, поскольку между сосудом и опухолью визуализируется клетчатка и ВБВ.

Под контролем УЗИ проведена пункция образования ПЖ с морфологическим (цитологическим) подтверждением нейроэндокринной природы опухоли. Проведено иммуноцитологическое исследование, нейроэндокринная опухоль определена как глюкагонома G2 (рис. 4).

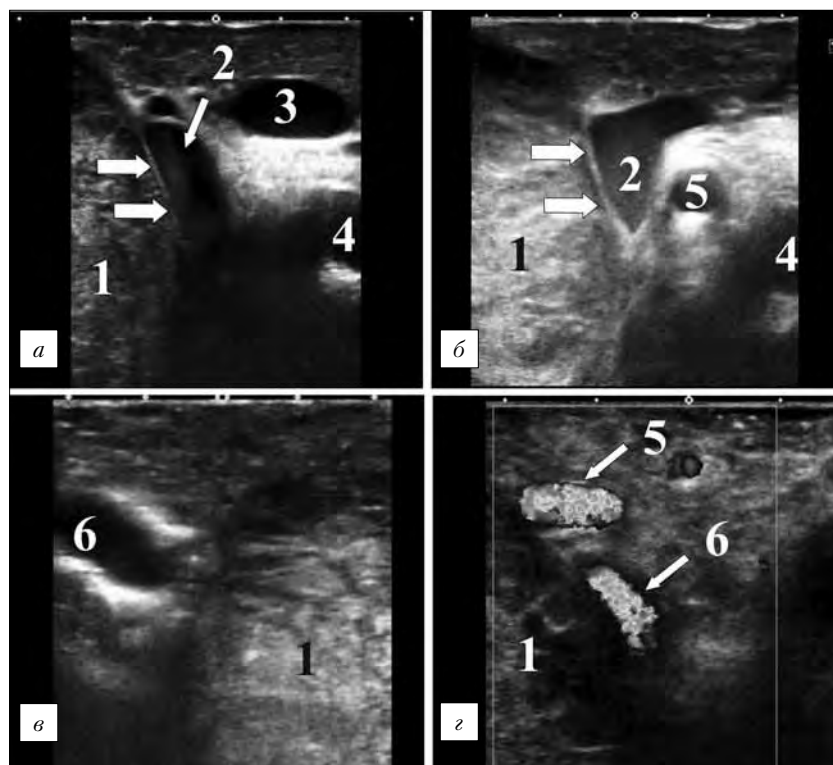


Рис. 5. Эхограммы ИОУЗИ опухоли поджелудочной железы (а, б — исследование в сагиттальной плоскости, в, г — исследование в поперечной плоскости): 1 — опухоль; 2 — ВБВ; 3 — селезеночная вена; 4 — ВБА; 5 — селезеночная артерия; 6 — ОПА

кишки, без признаков инвазии стенки, отдавливает стенку антрального отдела желудка, левую долю печени.

При изменении положения тела (исследовании на левом боку) опухоль смещалась влево, сдавление ею магистральных сосудов (ОПА, СПА, ВВ) уменьшилось. Эти данные, а также четкий ровный контур сосудов позволили исключить их вовлечение опухолью. Признаков инвазии ВБА не выявлено. ВБВ была незначительно сдавлена

По результатам комплексного обследования пациентки, учитывая отсутствие признаков отдаленного метастазирования, наличие нейроэндокринной опухоли G2, отсутствие по данным УЗИ признаков инвазии магистральных сосудов, было принято решение о проведении хирургического лечения в объеме панкреатодуоденальной резекции. При интраоперационной ревизии выявлено, что в области головки ПЖ определяется опухолевое образование размером до 10 см. В ходе *интраоперационного УЗИ* (ИОУЗИ) признаков вовлечения опухолью ОПА, СПА, чревного ствола, ВБА, ВБВ и ВВ выявлено не было (рис. 5). Выполнено оперативное вмешательство в запланированном объеме гастропанкреатодуоденальной резекции, R0.

Оценка взаимоотношения опухоли с магистральными сосудами представлена в таблице.

По результатам иммуногистохимического исследования был подтвержден диагноз глюкагономы G2 (рис. 6 и 7).

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Обсуждение

Оценка степени сосудистой инвазии опухолей поджелудочной железы является важным этапом обследования пациентов при планировании хирургического лечения. На сегодняшний день, по сведениям литературы, «золотым стан-

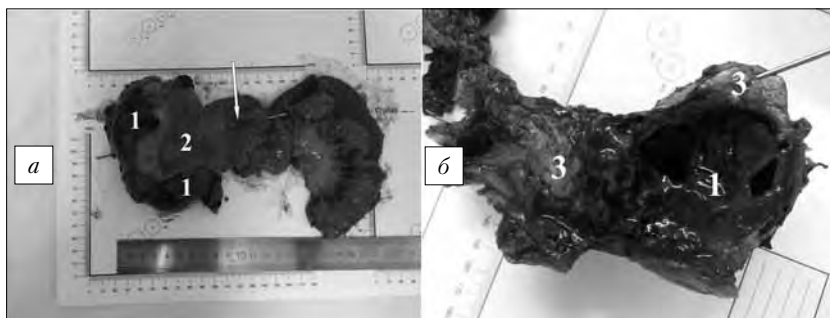


Рис. 6. Макропрепарат опухоли головки поджелудочной железы (*а* — передняя поверхность опухоли; *б* — задняя поверхность опухоли на разрезе): 1 — опухоль; 2 — двенадцатиперстная кишка; 3 — неизменная ткань ПЖ; зонд введен в вирсунгов проток, белой стрелкой отмечен большой дуоденальный сосочек

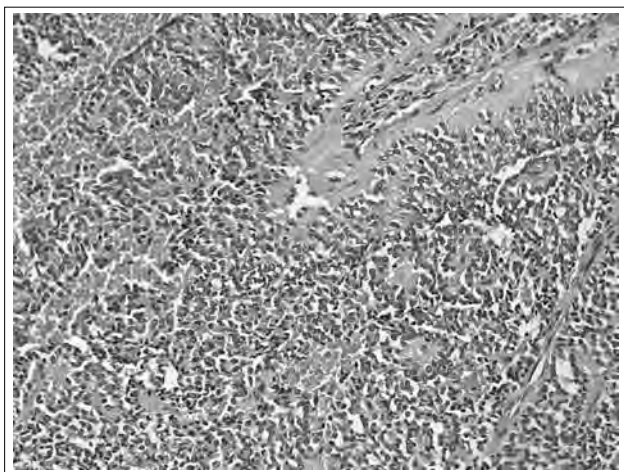


Рис. 7. Микропрепарат опухоли поджелудочной железы. Нейроэндокринная опухоль (глюкагонома)

дартом» диагностики опухолей ПЖ служит КТ с контрастным усилением [9–11]. Точность КТ в оценке распространенности неопластических процессов в ПЖ достигает 75–100% [9, 11, 12,

14, 15], в оценке степени сосудистой инвазии чувствительность исследования варьирует от 47 до 97%, специфичность — от 53 до 100% [10].

По данным крупных медицинских центров точность УЗИ в диагностике опухолей ПЖ составляет 95% [1], чувствительность в оценке сосудистой инвазии варьирует от 60 до 95%, а специфичность достигает 95% [17–19].

Эхографическими критериями вовлечения опухолью стенки вены являются: 1) отсутствие гиперэхогенного слоя между стенкой

сосуда и опухолью, 2) протяженность контакта сосуда и опухоли более 2 см, 3) окружение сосуда опухолью, 4) сужение просвета сосуда, 5) окклюзия или тромбоз сосуда. Эхографическими критериями вовлечения опухолью артерии служат: 1) отсутствие гиперэхогенного слоя между стенкой сосуда и опухолью, 2) протяженность контакта сосуда и опухоли более 2 см, 3) окружение сосуда опухолью, 4) неровный контур сосуда в месте контакта с опухолью, 5) сужение просвета сосуда, 6) окклюзия или тромбоз сосуда.

Традиционно основополагающим фактором в определении прогноза и тактики лечения онкологических заболеваний является морфологическое исследование биопсийного материала. *Во-первых*, морфологическое подтверждение необходимо для окончательной диагностики опухолевой и неопухолевой причины изменений ткани ПЖ (псевдотуморозный панкреатит, аутоиммунный панкреатит). *Во-вторых*, это требуется для верификации типа опухоли (экзокринные, нейроэндокринные, редкие опухоли, лимфомы) и определения степени их злокачественности, *в-третьих*, для диф-

Сравнение результатов КТ с контрастным усилением, данными УЗИ и интраоперационной ревизии в оценке сосудистой инвазии

Сосуд	КТ с контрастным усилением	УЗИ	Интраоперационная ревизия
ВБА	Опухолевый инфильтрат распространяется до уровня отхождения артерии от аорты, нельзя исключить подрастание к адвентиции по правой полукружности	Не вовлечена	Не вовлечена
ОПА, СПА	Опухоль интимно прилежит к нижней полукружности артерии, оттесняя ее вверх, при этом нельзя исключить подрастание к адвентиции	Опухоль полуциркулярно прилежит и отдавливает артерию, контур сосуда четкий, ровный. При изменении положения пациентки компрессия сосуда опухолью уменьшилась (артерии не вовлечены)	Не вовлечены
ВБВ, ВВ	Просвет вен компремирован опухолью	Вены сдавлены опухолью, контур сосудов четкий, ровный (не вовлечены)	Не вовлечены

Примечания: ВБА — верхняя брыжеечная артерия; ОПА — общая печеночная артерия; СПА — собственная печеночная артерия; ВБВ — верхняя брыжеечная вена; ВВ — воротная вена.

ференциальной диагностики первичных и метастатических опухолей ПЖ (рака почки, толстой кишки, яичника, легкого, молочной железы), *в-четвертых*, для решения вопроса о проведении консервативной и поддерживающей терапии нерезектабельных опухолей ПЖ. Доля морфологически подтвержденного диагноза рака ПЖ в России остается одной из самых низких и в 2012 г. составила 44,2% [20].

В данном клиническом случае продемонстрированы возможности УЗИ в оценке местной распространенности опухоли и информативность пункций под контролем УЗИ. Методика полипозиционного осмотра пациентки позволила точно определить отсутствие вовлечения опухолью магистральных сосудов. В нашем исследовании, несмотря на большие размеры и сдавление окружающих тканей, опухоль имела четкий, ровный контур, смещалась относительно окружающих органов при изменении положения тела больной, сдавли-

вала, но не вовлекала стенку сосуда, не приводила к расширению ветвей ВВВ. В комплексе все эти признаки свидетельствовали об отсутствии сосудистой инвазии опухолью, что было подтверждено во время интраоперационной ревизии с помощью ИОУЗИ и по результатам планового гистологического исследования. Пункция под контролем УЗИ позволила получить достаточное количество материала не только для цитологического, но и для иммуноцитохимического исследования.

Заключение

УЗИ является высокоточным методом диагностики неопластических образований поджелудочной железы и оценки степени их распространенности. Пункция под контролем УЗИ дает возможность получить морфологическое подтверждение опухолевого характера выявленных изменений.

Список литературы

1. Emanuele Dabizzi, Mauricio Saab Assef, Massimo Raimondo. Diagnostic management of pancreatic cancer. *Cancers* 2011; 3:494-509.
2. Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16:4519-25.
3. Kulke M.H., Anthony L.B., Bushnell D.L., de Herder W.W., Goldsmith S.J., Klimstra D.S., Marx S.J., Pasieka J.L., Pommier R.F., Yao J.C., Jensen R.T. NANETS Treatment Guidelines Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas. *Pancreas* 2010; 39:735-52.
4. Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Болезни поджелудочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 736 с.
4. Kucheryavy Yu.A., Mayev I.V. Diseases of the pancreas. M.: GEOTAR-Media, 2009. 736 p.
5. Wermers R.A., Fatourech V., Wynne A.G., Kvols L.K., Lloyd R.V. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:53-63.
6. Norton J.A., Harris E.J., Chen Y., Visser B.C., Poultides G.A., Kunz P.C., Fisher G.A., Jensen R.T. Pancreatic endocrine tumors with major vascular abutment, involvement, or encasement and indication for resection. *Arch Surg* 2011; 146:724-32.
7. Hellman P., Andersson M., Rastad J., Juhlin C., Karacagil S., Eriksson B., Skogseid B., Akerström G. Surgical strategy for large or malignant endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2000; 24:1353-60.
8. Máthé Z., Tagkalos E., Paul A., Molmenti E.P., Kóbori L., Fouzas I., Beckebaum S., Sotiropoulos G.C. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis. *Transplantation* 2011; 15:575-82.
9. Shrikhande S.V., Barreto S.G., Goel M., Arya S. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB (Oxford)* 2012; 14:658-68.
10. Buchs N.C., Chilcott M., Poletti P.A., Buhler L.H., Morel P. Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management. *World J Gastroenterol* 2010; 21:818-31.
11. Cascinu S., Falconi M., Valentini V., Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(suppl. 5):55-8.
12. Bronstein Y.L., Loyer E.M., Kaur H., Choi H., David C., DuBrow R.A., et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:619-23.
13. Kitano M., Kudo M., Maekawa K., Suetomi Y., Sakamoto H., Fukuta N., et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004; 53:854-9.
14. Fusari M., Maurea S., Imbriaco M., Mollica C., Avitabile G., Soscia F., et al. Retrospective analysis of dual-phase MDCT and follow-up EUS/EUS-FNA in the diagnosis of pancreatic cancer. *Abdom Imaging* 2007; 32:660-7.
15. Fusari M., Maurea S., Imbriaco M., Mollica C., Avitabile G., Soscia F., Camera L., Salvatore M. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. *Radiol Med* 2010; 115:453-66.
16. Buchs N.C., Chilcott M., Poletti P.A., Buhler L.H., Morel P. Vascular invasion in pancreatic cancer: Imaging modalities, preoperative diagnosis and surgical management. *World J Gastroenterol* 2010; 21:818-31.
17. Mehdi Ouassii, Urs Giger, Guillaume Louis, Igor Sieleznoff, Olivier Farges, Bernard Sastre Ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: A focus on current diagnostic and surgical concepts. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (24):3058-69.
18. D'Onofrio M., Bertolotto M., Martone E., Malagol R., Pozzi Mucelli R. *Pol Przegl Chir* 2012; 84:285-92.
19. Kulig P., Pach R., Pietruszka S., Banas B., Sierzega M., Kołodziejczyk P. Abdominal ultrasonography in detecting and surgical treatment of pancreatic carcinoma. *Pol Przegl Chir* 2012; 84:285-92.
20. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 232 с.
20. State of the oncologic aid to the population of Russia in 2012 / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: State educational state-funded institution Gertsen Moscow oncological research institute. Ministry of the healthcare of Russia, 2013. 232 p.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

А. П. Щёктова — Клинико-лабораторные показатели и эндотелиальная дисфункция при заболеваниях печени, их диагностическая, прогностическая значимость и возможности использования для оценки эффективности терапии

A. P. Schyokotova — Clinical and laboratory parameters and endothelial dysfunction at liver diseases, their diagnostic, prognostic value and potential of application for treatment response rate rating

Цель исследования — оценить клинико-лабораторные показатели и функциональное состояние эндотелия, охарактеризовать клинико-патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение *эндотелиальной дисфункции* (ЭД) при *хроническом гепатите* (ХГ), *циррозе печени* (ЦП) и *желчнокаменной болезни* (ЖКБ), а также возможности маркёров состояния эндотелия для оценки эффективности терапии.

В исследовании приняли участие 180 человек, которые были распределены на 3 группы: с ХГ ($n=100$), ЦП в исходе вирусного гепатита С ($n=50$) и ЖКБ ($n=30$). В соответствии с поставленными задачами при отборе пациентов в исследование учитывались следующие критерии: наличие названных заболеваний (ХГ и ЦП вирусной этиологии, ЖКБ), мужской и женский пол, возраст старше 20 лет, письменное информированное согласие на участие в исследовании. К критериям исключения отнесены несоответствие критериям включения, беременность, а также патологические состояния, сопровождающиеся выраженной ЭД — сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, аритмии, инсульты в анамнезе), сахарный диабет, бронхиальная астма, болезни почек, онкологическая патология.

Исследование имело параллельный дизайн, было простым, открытым, контролируемым. При формировании групп наблюдения использовался метод адаптивной рандомизации. Клиническое обследование включало опрос и осмотр по традиционной схеме с детализацией жалоб гепатологического характера.

На первом этапе обследовано 180 больных хроническими диффузными заболеваниями печени. В группе ХГ по полу пациенты распределились следующим образом: мужчин — 58%, женщин — 42%, средний возраст составил $35,6 \pm 10,7$ года, в группе ЦП мужчин было 57%, женщин — 43%, средний возраст $54,5 \pm 11,7$ года, в группе ЖКБ все пациенты были женского пола, средний возраст $53,0 \pm 12,5$ года. Контрольная группа состояла из 34 практически здоровых лиц, не имевших в анамнезе заболеваний печени, женщин было 25, мужчин — 9, средний возраст $35,9 \pm 10,9$ года.

В работе использовались следующие методы: анализ первичной медицинской документации; сбор анамнеза, физикальное обследование; общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови (функциональные печеночные тесты); определение серологических маркёров вирусных гепатитов методом *иммуноферментного анализа* (ИФА); индикация HCV РНК, определение генотипа вируса, уровня вирусной нагрузки методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР); ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, селезенки, портальной вены; скintiграфия печени, реогепаатография. Применялись также тесты оценки функционального состояния эндотелия, которые изучались в сыворотке крови методом ИФА: уровень общего оксида азота — с использованием набора SYSTEMS (США); эндотелина-1 — с помощью набора BIOMEDICA CRUPPE (США); васкулоэндотелиального фактора роста — с применением набора BIOSOURCE (США). Количественное определение функциональной активности *фактора Виллебранда* (ФВ)

проводили на агрегометре 230 LA НПФ Биола (г. Москва) с использованием набора для фирмы НПО «Ренам» (г. Москва). Подсчитывали количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови по методу Hladovec, 1978 [Петрищев Н. Н., 2001] .

Оценка выраженности фиброза печени проводилась путем определения гиалуроновой кислоты в сыворотке крови методом ИФА.

Выполнялось также исследование параметров неспецифического иммунитета: *моноцитарного хемоаттрактантного белка-1* (МХБ-1) методом ИФА с использованием набора Вектор-Бест (г. Новосибирск) и показателей фагоцитоза — фагоцитарной активности лейкоцитов, абсолютного фагоцитоза, фагоцитарного индекса [Карпищенко А. И., 2002] .

Исследование агрегационной способности тромбоцитов с агонистами — ристоцетином, адеинозиндифосфатом и коллагеном осуществлялось на агрегометре 230 LA НПФ Биола (г. Москва) с применением набора для фирмы НПО «Ренам» (г. Москва) .

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Zigmond A. S., Snaith R. P., 1983) и анкета А. М. Вейна («Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений», заполняемый обследуемым) использовались для объективизации психовегетативного статуса при гепатобилиарной патологии.

Исследование полиморфизма гена эндотелиальной *синтазы оксида азота* (NOS3) проводилось на приборе ДТ 96 методом ПЦР с помощью набора «ДНК-технология» (г. Москва) .

Для реализации цели второго этапа в группе больных ХГ С были выделены две подгруппы, сопоставимые по полу и возрасту: основная в составе 20 больных и подгруппа сравнения из 20 человек. Пациентам основной подгруппы проводилась комбинированная противовирусная терапия препаратом реаферон в дозе 3 млн МЕ в сутки через день в сочетании с препаратом рибавирин в дозе 800–1200 мг/кг в сутки. Длительность лечения составила 24–48 нед. Пациенты подгруппы сравнения получали симптоматическую терапию (дезинтоксикационную в виде внутривенных вливаний 5%-глюкозы с добавлением аскорбиновой кислоты, мезим-форте 1 табл. 3 раза в день) и гептрал 1 табл. 3 раза в день. Длительность лечения составляла 3–4 нед. Пациентам с ЦП ($n=30$) проводили синдромную дезинтоксикационную терапию (внутривенные вливания 5%-глюкозы с добавлением аскорбиновой кислоты), назначали ферментные препараты и гепатопротекторы. Оценка показателей функционального состояния эндотелия в динамике в группах наблюдения проводилась через 1 мес после начала лечения. У пациентов с ЖКБ ($n=15$) оценивали маркёры ЭД через 3 нед после холецистэктомии.

Выявлено, что у больных с заболеваниями печени наряду с клинико-лабораторными признаками, включающими изменения функциональных печеночных проб, биохимических маркёров фиброза, неспецифического иммунного ответа, психовегетативного статуса, кровообращения в печени имеет место дисфункция эндотелия. Признаки поражения эндотелия проявляются в виде формирования специфического синдрома эндотелиальных нарушений (снижение выработки оксида азота, увеличение синтеза эндотелина-1, повышение десквамации эндотелия, увеличение выработки васкулоэндотелиального фактора роста и ФВ) .

Эндотелиальные нарушения вносят вклад в клинику, патогенез и прогрессирование заболеваний печени за счет расстройства кровообращения в печени, ремоделирования сосудистой системы вследствие неоангиогенеза и стимуляции фиброза. Синдром поражения эндотелия характеризуется нарушением кровенаполнения печени с увеличением индекса объема жидкости в печеночных синусоидах при ХГ и псевдонормализацией его при формировании ЦП.

Максимально выраженные признаки дисфункции эндотелия наблюдаются при ЦП, умеренные — при ХГ, минимальные — у пациентов с ЖКБ. При хронических диффузных заболеваниях печени степень поражения эндотелия не зависит от возраста и пола больных.

Параметры неспецифического иммунитета могут использоваться для оценки выраженности воспалительного процесса при хронических заболеваниях печени. Определение МХБ-1 позволяет косвенно оценить активность воспалительного процесса: уровень последнего повышается при ХГ, а при формировании ЦП, когда преобладают процессы фиброобразования, он снижается до показателей у здоровых лиц, демонстрируя достоверные взаимосвязи с маркёрами фиброза.

При гепатобилиарной патологии имеются признаки психовегетативных нарушений: при ХГ и ЦП тревога и депрессия выражены умеренно, при ЖКБ — значительно, у пациентов с ЦП — максимально.

Маркёры ЭД при заболеваниях печени демонстрируют достоверную взаимосвязь с выраженностью клинико-биохимических синдромов цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, мезенхимально-воспалительного синдрома, а также с нарушениями тромбоцитарного гемостаза, выраженностью фиброза, неспецифического воспалительного ответа, психовегетативного синдрома и уровнем вирусной нагрузки.

Методы комплексной оценки функционального состояния эндотелия обладают высокой диагностической чувствительностью, специфичностью и позволяют дифференцировать степень тяжести эндотелиальных нарушений при ХГ и ЦП.

Показатели состояния эндотелия в качестве тестов стратификации гепатита и цирроза демонстрируют эффективность, сопоставимую с глюконовой кислотой: оксид азота — 85%, эндотелин-1 — 85%, десквамированные эндотелиоциты — 83%, васкулоэндотелиальный фактор роста — 85%, ФВ — 70%.

Выявленные генетические особенности полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота в виде увеличения аллеля риска T (G894T) подтверждают предрасположенность к нарушению выработки оксида азота в эндотелии при ХГ и ЦП.

Комбинированная противовирусная терапия реафероном в сочетании с рибавирином у больных ХГ С через 1 мес от ее начала приводит к значительному уменьшению эндотелиальных нарушений. Синдромная терапия при ХГ не ведет к существенному уменьшению эндотелиальной дисфункции, при ЦП сопровождается частичной коррекцией дисфункции эндотелия. Холецистэктомия

при ЖКБ сопровождается ухудшением состояния эндотелия в послеоперационном периоде.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный консультант: заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор А. В. Туев.

Дата защиты: 09.10.2012 на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

А. А. Курбатова — Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздраженного кишечника

А. А. Kurbatova — Pathogenic and clinical value of cytokine and claudin system at irritable bowel syndrome

Цель исследования — изучить патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов в биоптатах *слизистой оболочки* (СО) кишечника при *синдроме раздраженного кишечника* (СРК) и их возможную взаимосвязь с вариантами течения заболевания, длительностью анамнеза, полом, возрастом и психоэмоциональным статусом больных.

В рамках исследования были сформированы 2 группы пациентов: 15 больных (9 мужчин и 6 женщин) с диагнозом *СРК с преобладанием диареи* (СРК-Д) и 15 больных (11 мужчин и 4 женщины), у которых заболевание протекало с *преобладанием запоров* (СРК-З).

Условием для включения больного в исследование являлась возможность выполнения полной колоноскопии с обязательным осмотром подвздошной кишки и прицельной биопсией. В дальнейшем таким пациентам проводилось углубленное обследование, включавшее в себя: иммуногистохимическое исследование биоптатов СО постбульбарного отдела *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), дистального отдела подвздошной кишки, купола слепой и сигмовидного отдела толстой кишки; тестирование для определения ведущих черт характера пациента, его эмоциональных особенностей (*индивидуальный типологический опросник*, ИТО); структуры и объема индивидуального словаря

для описания внутренних телесных ощущений (методика выбора дескрипторов интрацептивных ощущений); наличия эмоциональных нарушений (соответствующие шкалы для тревоги и депрессии Гамильтона — HARS, HDRS).

В качестве контрольной группы при исследовании уровня экспрессии цитокинов и клаудинов (*1-я контрольная группа* [1-я КГ]) были выбраны 15 пациентов, не предъявлявших гастроэнтерологических жалоб, которым колоноскопия проводилась по другим показаниям (больные с гипохромной анемией, имевшие уровень гемоглобина от 90 до 110 г/л). При проведении психологического тестирования в качестве группы контроля служили 15 здоровых добровольцев, также не предъявлявших гастроэнтерологических жалоб (*2-я контрольная группа* [2-я КГ]). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

При обследовании больных применялись как традиционные методы (расспрос, выяснение особенностей анамнеза заболевания и анамнеза жизни), так и комплекс лабораторных и инструментальных исследований. При расспросе большое внимание уделялось жалобам пациента. Учитывалась специфика болевого синдрома (локализация болей, их интенсивность, характер, связь возникновения с нервными стрессами, приемом пищи и актом дефекации). Для оценки интенсивно-

сти боли в животе применялась 10-балльная *визуальная аналоговая шкала* (ВАШ) от 1 до 10, где 10 — это наиболее сильное страдание, приносимое болевым ощущением из когда-либо испытанных, а 0 — отсутствие какого-либо неприятного ощущения, связанного с болью. Подробно оценивался характер диспепсических расстройств, анализировались жалобы общего порядка. Осуществлялась тщательная оценка анамнеза жизни больного и анамнеза заболевания (учитывались связь возникновения клинических симптомов с внешними факторами, такими как нервные стрессы, перенесенные кишечные инфекции, возраст пациента к началу заболевания, продолжительность заболевания до первого обращения к врачу, проводимое ранее лечение, его эффективность). Результаты расспроса фиксировались в специально разработанной «Карте расспроса больного с СРК».

У всех больных обязательным считалось проведение следующих исследований: общий анализ крови, мочи, кала; биохимический анализ крови; анализ крови на антитела к тканевой трансглутаминазе; микробиологическое исследование кала, исследование уровня гормонов щитовидной железы; регистрация электрокардиограммы; УЗИ брюшной полости; эзофагогастродуоденоскопия; колоноскопия.

У 30 больных с СРК и 15 пациентов 1-й КГ (с их согласия) была выполнена биопсия из макроскопически не измененных участков СО постбульбарного отдела ДПК для проведения морфологической диагностики, в том числе целиакии, и иммуногистохимического исследования. Также всем испытуемым проводился быстрый уреазный тест для экспресс-диагностики инфекции *Helicobacter pylori*.

У 30 больных с СРК и 15 пациентов 1-й КГ (с их согласия) выполнена биопсия из макроскопически не измененных участков СО дистального отдела подвздошной кишки, купола слепой и сигмовидного отделов толстой кишки.

В процессе эндоскопического исследования у 45 пациентов (основной и контрольной групп) были получены по 11 фрагментов СО: из постбульбарного отдела ДПК (2), дистального отдела подвздошной кишки (3), купола слепой кишки (3) и сигмовидного (3) отдела толстой кишки. Проводилось гистологическое исследование (с окраской гематоксилином и эозином) и иммуногистохимическое исследование. В полученных биоптатах определяли уровень и локализацию экспрессии *интерлейкинов* (Ил-2, Ил-10), *фактора некроза опухоли альфа* (TNF- α), клаудинов 2, 3 и 5. В качестве первичных антител использовались моноклональные антитела к Ил-2, Ил-10, TNF- α и клаудинам 2, 3, 5 (Lab Vision, Ил-2 1:100, Ил-10 1:100, TNF- α 1:100, клаудин 2 1:100, клаудин 3 1:100, клаудин 5 1:100). Для контрастирования ядер проводилась окраска препаратов гематоксилином. Результаты

иммуногистохимического исследования оценивали по общепринятой методике в баллах количественным и полуколичественным методами в зависимости от процента окрашенных клеточных ядер. Оценка интенсивности реакции осуществлялась по 6-балльной системе: 2 балла — до 20% окрашенных клеток; 4 балла — от 20 до 40%; 6 баллов — более 40% окрашенных клеток. Для клаудинов отдельно оценивались локализация продукта реакции и интенсивность окрашивания: мембранное, диффузно-цитоплазматическое.

Изучался также градиент экспрессии цитокинов и клаудинов.

Тестирование по психометрическим шкалам проводилось всем больным и включало: определение ведущих черт характера (опросник ИТО); выявление эмоциональных нарушений (соответствующие шкалы для тревоги и депрессии Гамильтона — HARS, HDRS); изучение структуры и объема индивидуального словаря для описания внутренних телесных ощущений (методика выбора дескрипторов интрацептивных ощущений). Количество обращений за медицинской помощью и количество дней плохого самочувствия за истекший год, уровень боли в животе по ВАШ, уровень депрессии по HDRS, уровень тревоги по HARS и частота стула (количество дефекаций в сутки при СРК-Д и количество дефекаций в неделю при СРК-З) учитывались при оценке тяжести течения СРК.

По результатам исследования, у больных с СРК, вне зависимости от варианта течения заболевания, отмечается достоверное увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α и Ил-2, а также достоверное снижение экспрессии противовоспалительного цитокина Ил-10 в СО кишечника по сравнению со здоровыми лицами.

Экспрессия провоспалительных цитокинов TNF- α и Ил-2 в СО кишечника у больных с СРК характеризуется положительным градиентом, т.е. ее увеличением в направлении от ДПК к сигмовидной ободочной кишке. Градиент экспрессии Ил-10 в биоптатах от ДПК к сигмовидной ободочной кишке у пациентов с СРК выявить не удалось.

По сравнению со здоровыми лицами при СРК, вне зависимости от варианта течения заболевания, определяется достоверное снижение экспрессии белков плотных клеточных контактов клаудина 3 и клаудина 5 в СО кишечника, которое характеризуется отрицательным градиентом.

У больных с СРК на уровне статистической тенденции отмечаются корреляции между градиентом экспрессии цитокинов TNF- α , Ил-2, Ил-10, клаудина 5 и выраженностью клинических симптомов (интенсивностью болей в животе, частотой стула).

Тяжесть течения СРК (частота обращений за медицинской помощью, общее число дней плохого самочувствия в году и др.) определяется не

изменением экспрессии цитокинов и клаудинов, а выраженностью тревожно-депрессивных расстройств (по шкалам HARS и HDRS), нарушением социальной адаптации (по тесту ИТО) и искажением восприятия собственного тела (по методике «Классификация интрацептивных ощущений»).

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального

развития Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор А.А. Шептулин.

Дата защиты: 11.03.2013 на заседании диссертационного совета Д. 208.040.10 при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Е. Н. Баранова — Цирроз печени, прогностическое значение клинико-вегетативных показателей

Ye. N. Baranova — Liver cirrhosis: prognostic value of clinical and autonomous nervous system parameters

Цель исследования — оценить клиническую и прогностическую значимость вегетативного статуса, адаптационные возможности у больных циррозом печени (ЦП) вирусной этиологии.

Для выполнения поставленных задач обследовано 103 пациента с ЦП вирусной этиологии в возрасте от 20 до 70 лет. Контрольную группу составили 35 здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

С целью установления диагноза и причинных факторов, которые привели к болезни, использовались следующие методы: сбор жалоб, данных анамнеза заболевания, анамнеза жизни, оценка преморбидного фона, объективное исследование органов и систем больного. Клиническое обследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы крови, электрокардиографию, эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, вирусологическое обследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, D методами *иммуноферментного анализа (ИФА)* и *полимеразной цепной реакции (ПЦР)*. Для оценки печеночной энцефалопатии применялся тест связи чисел Рейтана.

Для изучения частоты клинических проявлений, наличия и выраженности вегетативной дисфункции пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести ЦП по критериям Чайлда—Пью.

У всех обследуемых исследовали вариабельность ритма сердца в покое и активном ортостазе с помощью программы «Корвег». Вычислялись показатели, характеризующие активность различных звеньев вегетативной нервной системы:

Мо — *мода*; АМо — *амплитуда моды*; ВР — *вариационный размах*. Оценивался спектральный состав ритма сердца: HF — *дыхательные волны*, LF — *медленные волны первого порядка*, VLF — *медленные волны второго порядка*. Определялись индексы, характеризующие соотношения первичных показателей: ИН — *индекс напряжения*; ИВР — *индекс вегетативного равновесия*; КОП — *коэффициент ортостатической пробы*.

По результатам исследования, у пациентов с ЦП вирусной этиологии выявлено отклонение по всем уровням вегетативной регуляции — снижение парасимпатического тонуса и реактивности, вазорефлекторных и барорефлекторных механизмов, ослабление активности подкорковых нервных центров, а также снижение гуморальной регуляции, смещение вегетативного гомеостаза в сторону преобладания симпатической нервной системы.

Тяжесть течения болезни прямо пропорционально коррелирует с выраженностью вегетативной дезадаптации, проявляющейся у изучавшихся пациентов значительным снижением вариабельности сердечного ритма, резким повышением активности симпатической нервной системы, явлениями перенапряжения активности регуляторных систем.

Между показателями вегетативного статуса и оценкой тяжести состояния обследуемых в баллах по Чайлду—Пью выявлены множественные корреляционные связи средней силы, анализ которых с помощью разработанной корреляционной матрицы позволяет повысить объективность и информативность оценки прогноза течения ЦП.

Показатели вариабельности сердечного ритма являются прогностически значимыми при ЦП

вирусной этиологии и зависят от степени тяжести заболевания.

Прогностическое уравнение вероятности наступления смерти Y для рассматриваемой категории больных: $Y = 41,02 + (0,609 \times \text{КО ВАР}_2) + (0,0003 \times \text{ИБР}_2) + (-0,035 \times \text{ЭКСП}_2) + (-11,21 \times \text{VLF}_2) + (-43,30 \times \text{АВТОК}_2) + (-0,015 \times \text{АМО}_1) + (-0,212 \times \text{КО}) + (-0,013 \times \text{ЧСС}_1)$, где Y от 0 до 1 позволяет предположить 59% вероятности летального исхода.

Примечание: КО ВАР₂ — коэффициент вариации, % в ортостазе; ИБР₂ — индекс вегетативного равновесия в ортостазе; ЭКСП₂ — эксцесс в ортостазе; VLF₂ — средняя мощность медленных волн 2-го порядка в ортостазе; АВТОК₂ — автокорреляция в ортостазе; АМО₁ — амплитуда моды (%) в покое; КО — коэффициент ортопробы; ЧСС₁ — частота сердечных сокращений в покое.

Использование неселективного β -блокатора (пропранолола) снижает частоту сердечных сокращений, но не влияет на вариабельность сердечного

ритма. Комплексное применение неселективных β -блокаторов вместе с нейротропными гепатопротекторами (адemetионин, L-орнитин-L-аспартат) является перспективным направлением коррекции адаптационных возможностей у пациентов с ЦП вирусной этиологии.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук **Е. Ю. Плотникова**.

Дата защиты: 06.11. 2013 на заседании диссертационного совета Д 208.002.01 при ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В. Л. Мельников — Состояние пищеварительного тракта у носителей HBsAg и его коррекция немедикаментозными методами лечения (Клинико-функционально-морфологическое исследование)

V. L. Mel'nikov — State of the gut in HBsAg carriers and its correction by nonpharmacological methods (clinical, functional, morphological study)

Цель работы — оценка состояния пищеварительного тракта у носителей HBsAg и научное обоснование применения *немедикаментозных методов лечения* (НММЛ) для коррекции патологических изменений.

С 1984 г. в МНТО «Гранит», согласно ведомственным приказам, проводится обязательное ежегодное диспансерное обследование стабильного контингента населения, проживающего в средней полосе России. В программу обследования включено обязательное выявление и диспансерный учет носителей HBsAg.

У всех выявленных носителей HBsAg предусмотрено исследование сыворотки крови на наличие маркёров вирусного гепатита В (HBsAg, анти-HBs, анти-HBcorIgM, анти-HBcorIgG, анти-HBe, HBeAg) методом *иммуноферментного анализа* (ИФА).

Диагностика ДНК ВГВ и РНК ВГС методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) проводится с обязательным ежегодным повтором.

В результате этого скрининга так называемое «здоровое» HBsAg-носительство выявлено в среднем в 2,7% от всей обследованной группы (от 2,5% в 1987 г. до 3,2% в 1996 г.). Такая разница связана с движением контингента (оргштатные меро-

приятия, перевод на новое место работы, уход на пенсию с переездом на новое место жительства и т.д.).

Критериями включения в данное исследование были: выявление HBsAg, отсутствие иных маркёров HBV-инфекции, маркёров HCV- и HDV-инфекции, отсутствие в анамнезе указаний на желтуху любого генеза. Критериями исключения служили: наличие любого маркёра HBV-, HCV- и HDV-инфекции (кроме HBsAg), отсутствие HBsAg, самопроизвольная элиминация HBsAg.

В результате применения критериев включения и исключения была отобрана группа из 217 носителей HBsAg, у которых НММЛ применены в 311 случаях. Носителями HBsAg преимущественно являлись мужчины в возрасте 31 года–40 лет. У женщин всех возрастных групп носительство выявлялось примерно в 2 раза реже.

Нормативные показатели исследования крови устанавливали согласно Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун (2000). Нормативные показатели секреции желудка — согласно Ю. И. Фишзон-Рыссу (1972). Контрольная группа для определения нормативных показателей морфологического и морфометрического исследования *слизистой оболочки* (СО) желудка и толстой кишки, иссле-

дования внешнесекреторной функции печени, а также для сопоставления частоты патологических изменений пищеварительного тракта состояла из 30 полностью здоровых мужчин от 18 до 35 лет.

Все носители HBsAg подвергались тщательному клиническому обследованию, включающему изучение жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, режима и характера питания, объективного статуса, данных общеклинического исследования крови и мочи в динамике (стандартными методами).

Также в динамике проводились биохимический анализ крови на содержание белка (альбумина и глобулиновых фракций), билирубина, холестерина, *аланиновой* и *аспарагиновой аминотрансфераз* (АлАТ, АсАТ), щелочной фосфатазы, исследование тимоловой пробы, протромбинового индекса, фибриногена, глюкозы на анализаторе фирмы «Humalyzer».

У всех носителей HBsAg было проведено исследование сыворотки крови на наличие маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, анти-HBs, анти-HBcorIgM, анти-HBcorIgG, анти-HBe, HBeAg) методом ИФА. Определялся также маркер гепатита D (анти-HD) и гепатита С (анти-НС). Кроме того, осуществлялась диагностика маркеров HBsAg, HBeAg, анти-HBsAgIgG, анти-HBcAgIgM, анти-HBcAgIgG, анти-HBeAgIgG, анти-НСVIGG тест-системами «Иммунокомб-II».

Выявление ДНК ВГВ и РНК ВГС методом ПЦР проводилось тест-системами фирмы «ROCHE».

Для изучения внешнесекреторной функции печени использовали *этапное хромотическое дуоденальное зондирование* (ЭХДЗ) с графическим отображением желчеотделения, микроскопическим исследованием дуоденального содержимого и биохимическим исследованием желчи с определением как концентрации ее компонентов в пузырной и печеночной желчи, так и их дебита. ЭХДЗ проводили по методике В.А. Максимова (1980), после чего оценивали степень *билиарной недостаточности* (БН).

Всем больным осуществлялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате «Medison 4800 HD», а также эндоскопическое исследование эзофагогастродуоденоскопом фирмы «Olympus».

Панкреатическую секрецию исследовали с помощью дуоденального зондирования по Л.В. Дударь (1983). Определяли объем дуоденального содержимого, концентрацию амилазы по Вельегуту в модификации Л.С. Фоминой (1952), бикарбонатную щелочность по А.А. Шелагурову (1967) в четырех порциях, дебит амилазы и бикарбонатов на 1 кг массы в 1 мин по порциям и в среднем за 1 ч стимуляции (Шелагуров А.А., 1967; Дударь Л.В., 1983; Чернышев А.Л., 1986).

Всем обследуемым проведено эндоскопическое обследование желудка, *двенадцатиперстной* (ДПК) и толстой кишки фиброэндоскопами «Olympus» с прицельной биопсией антрального отдела желудка и ДПК, селезеночного угла ободочной кишки, сигмовидной и прямой кишки. Биоптаты подвергались морфологическому и морфометрическому анализу.

Полученный при эндоскопическом исследовании биопсийный материал подготавливался и окрашивался по Р. Лилли (1969).

Для гистологического изучения биоптаты СО селезеночного угла ободочной кишки, сигмовидной кишки, прямой кишки, желудка и ДПК раздельно фиксировали по Лилли (1969) и по общепринятой методике заливали в парафин с правильной ориентацией кусочков в парафиновом блоке. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления микроорганизмов типа *H. pylori* применялась окраска по Гимзе. Для количественной оценки морфологического состояния СО толстой кишки использовали окулярную измерительную сетку Г.Г. Автандилова (1987) и окуляр-микрометр для измерения высоты поверхностного эпителия.

Количество *H. pylori* определяли на 1 мм длины поверхностно-ямочного эпителия. Количество межэпителиальных лимфоцитов подсчитывали на 1000 эпителиоцитов. Результаты наблюдений сравнивали с нормативными данными, полученными в контрольной группе.

Исследование микрофлоры толстой кишки проводили согласно методическим рекомендациям «Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериозов» (М, 1986).

Пункционную биопсию печени и морфологическое исследование биоптатов осуществляли по А.А. Ильченко (2004). *Разгрузочно-диетическая терапия* (РДТ) проводилась по Ю.С. Николаеву (1969). *Озонотерапия* (ОТ) — путем внутривенного капельного введения озонированного физраствора в количестве 400 мл (Акулов М.С. и соавт., 1992; Бобков Ю.И. и соавт., 1992; Васина Т.А. и соавт., 1992; Леонтьева Г.В. и соавт., 1992; Смирнов С.В. и соавт., 1992; Колесова О.Е. и соавт., 1992, 1995; Лазарева Е.Б. и соавт., 1995).

Автономный электростимулятор желудочно-кишечного тракта и слизистых оболочек (АЭС ЖКТ и СО) применялся пероральным методом по Г.Ц. Дамбаеву (1999).

В ходе проведения комплексного клинического обследования носителей HBsAg выявлены различные патологические изменения пищеварительного тракта в 84,1% случаев, что достоверно чаще, чем у лиц группы сравнения и в популяции в целом (32,4%). Согласно полученным данным, состояние

пищеварительного тракта можно разделить на три группы:

- в пределах нормы (15,9%);
- с 1-й степенью патологических изменений (49,5%), выраженными, в основном воспалительными, изменениями СО и БН легкой степени;
- со 2-й степенью патологических изменений (34,6%), выраженными, преимущественно атрофическими, изменениями СО и БН средней степени.

У носителей HBsAg по результатам ЭХДЗ обнаруживалась БН различной степени, причем в группе с нормальным состоянием пищеварительного тракта она не выявлялась, в других группах степень тяжести соответствовала выраженности патологических изменений.

После РДТ численность группы с нормальным состоянием исследуемой области увеличилась до 35%, группа со 2-й степенью патологических изменений уменьшилась до 17%, с 1-й степенью патологических изменений осталась практически неизменной (48%); БН по степеням изменялась аналогично.

После ОТ численность группы с нормальным состоянием пищеварительного тракта увеличился до 29%, группа со 2-й степенью патологических изменений уменьшилась до 19%, с 1-й степенью патологических изменений увеличилась до 52%; БН по степеням изменялась аналогично.

После применения АЭС ЖКТ и СО численность группы с нормальными показателями уве-

личился до 22%, группы со 2-й степенью патологических изменений уменьшился до 20%, с 1-й степенью патологических изменений увеличился до 58%; БН по степеням изменялась аналогично.

Наиболее эффективным из НММЛ оказалась РДТ — число пациентов с нормальным состоянием пищеварительного тракта возросло до 35% (увеличение — 19%), после ОТ рост составил 13%, после АЭС ЖКТ и СО — 6%.

Разработаны дифференцированные показания и даны рациональные рекомендации применения различных НММЛ при разных патологических состояниях пищеварительного тракта у носителей HBsAg.

Диссертация *на соискание ученой степени доктора медицинских наук* выполнена на базе госпитально-поликлинических объединений № 1 и № 2, лечебно-диагностических учреждений медицинской службы МНТО «Гранит» и ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

Научные консультанты: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.И. Покровский**, доктор медицинских наук, профессор **В.А. Максимов**.

Дата защиты: 15.03.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 при ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Памяти профессора С.А. Чернякевич

In the memory of prof. S.A.Chernyakevich



18 августа 2014 г. на 79-м году жизни скоропостижно скончалась **Чернякевич Светлана Александровна**, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ПНИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, член редакционной коллегии «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии».

Светлана Александровна 55 лет проработала в стенах 2-го Московского медицинского института, а затем университета, прошла путь от клинического ординатора на кафедре госпитальной хирургии до профессора. С 1968 г. по настоящее время работала в созданной при кафедре научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, с 1993 по 2000 г. была ее заведующей. Она являлась одним из ведущих гастроэнтерологов России, основоположни-

ком нового направления в хирургической гастроэнтерологии, связанного с изучением моторной функции желудочно-кишечного тракта. В течение 42 лет работала в стенах одной из ведущих клинических баз РНИМУ им Н.И. Пирогова — Городской клинической больницы № 31.

С.А. Чернякевич — врач-гастроэнтеролог высшей категории, ветеран труда. Награждена медалями «За доблестный труд», «850-летие Москвы». В 2002 г. ее лечебная работа отмечена званием «Заслуженный врач России», в 2006 г. — «Отличник здравоохранения», в 2010 г. в связи с 40-летием ГКБ № 31 — Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития за многолетний доблестный труд.

Светлана Александровна, будучи известным далеко за пределами нашей страны ученым, на протяжении всей своей многолетней работы поддерживала и оказывала всестороннюю помощь молодым специалистам. Ее работоспособность, отношение к пациентам и коллегам и самозабвенная служба светлым идеалам медицины вдохновляла и помогала в работе не одному поколению знавших ее врачей. Трудиться вместе с таким замечательным человеком всегда было интересно, полезно и легко.

С 1997 г. Светлана Александровна была членом редакционной коллегии «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». Этой общественной деятельности она отдавала много сил, знаний и опыта.

Светлая память о Светлане Александровне, добром и отзывчивом человеке широкой души, навсегда останется в наших сердцах.