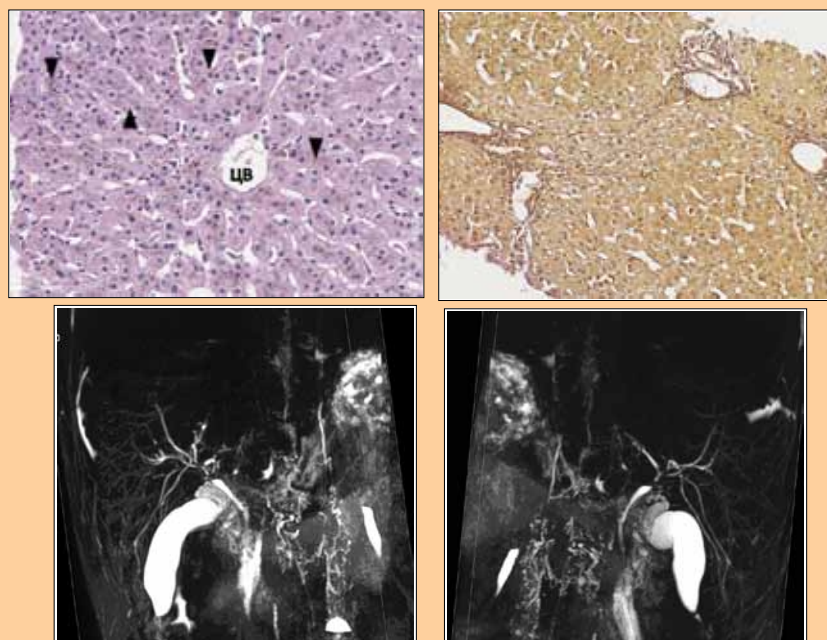




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Гистологическая картина биоптатов печени и МР-холангиопанкреатограммы
больной с рецидивирующим холестазом. Пояснения на С. 103-114

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Official publication of the
Russian gastroenterological
Association

Издатель:
ООО «Гастро»

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994 г.
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайтах
www.gastro-j.ru,
www.m-vesti.ru

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть опу-
бликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-
ность рекламной информации
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии

Главный редактор

Ивашкин В.Т. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Исполнительный директор проекта

Пискунов Г.Г. Москва, Россия
ООО «Издательский дом «М-Вести»

Ответственный секретарь

Лапина Т.Л. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Эл. почта: editorial@gastro-j.ru

Редакционная коллегия

Баранская Е.К. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Блюм Х.Е. Фрейбург, Германия
Университетский госпиталь Фрейбурга

Буверов А.О. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Булгаков С.А. Москва, Россия
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Григорян Э.Г. Ереван, Армения
Научно-исследовательский институт
курортологии и физической медицины

Калинин А.В. Москва, Россия
Московский областной научно-
исследовательский клинический
институт им. М.В. Владимирского

Касаца Дж. Милан, Италия
Университет Милана

Кононов А.В. Омск, Россия
Омский государственный
медицинский университет

Королев М.П. Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет

Лемешко З.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Логин А.Ф. Москва, Россия
Национальный медико-хирургический
Центр им. Н.И. Пирогова

Маев И.В. Москва, Россия
МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Маевская М.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Малфертейнер П. Магдебург, Германия
Университетская клиника,
Университет Отто фон Герике

Маммаев С.Н. Махачкала, Россия
Дагестанский государственный
медицинский университет

Мараховский Ю.Х. Минск, Белоруссия
Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Охлобыстин А.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Павлов Ч.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Полужтова Е.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Серяков А.П. Москва, Россия
Российский университет дружбы народов

Симаненков В.И. Санкт-Петербург, Россия
Северо-Западный государственный медицин-
ский университет им. И.И. Мечникова

Тертычный А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Трухманов А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Халиф И.Л. Москва, Россия
Государственный научный центр
колопроктологии им. А.Н.Рыжих

Царьков П.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шептулин А.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шифрин О.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Editor-in-chief

Ivashkin V.T. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Production Manager

Piskunov G.G. Moscow, Russia
Ltd. House Publishing «M-Vesti»

Editorial Manager

Lapina T.L. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
E-mail: editorial@gastro-j.ru

Editorial board

Baranskaya Ye.K. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Blum H.E. Freiburg, Germany
University Hospital Freiburg

Buyeverov A.O. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Bulgakov S.A. Moscow, Russia
Russian National Research Medical University
named after N.I. Pirogov

Grigoryan E.G. Yerevan, Armenia
Scientific Research Institute of Spa Treatment
and Physical Medicine

Kalinin A.V. Moscow, Russia
Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.V. Vladimirovsky

Cacazza G. Milan, Italy
University of Milan

Kononov A.V. Omsk, Russia
Omsk State Medical University

Korolev M.P. Saint-Petersburg, Russia
Saint-Petersburg State
Pediatric Medical University

Lemeshko Z.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Loginov A.F. Moscow, Russia
National Medical and Surgical Center
named after N.I. Pirogov

Mayev I.V. Moscow, Russia
Moscow State University of Medicine
and Dentistry named after A.I. Yevdokimov

Mayevskaya M.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Malfertheiner P. Magdeburg, Germany
University Clinic, Otto-von-Guericke
University

Mamayev S.N. Machachkala, Russia
Dagestan State Medical
University

Marakhovsky Yu.Kh. Minsk, Belarus
Belarusian Medical Academy
of Post-Graduate Education

Okhlobystin A.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Pavlov C.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Poluektova Ye.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Seryakov A.P. Moscow, Russia
RUDN University

Simanenko V.I. Saint-Petersburg, Russia
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov

Tertychny A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Trukhmanov A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Khalif I.L. Moscow, Russia
State Scientific Center of Coloproctology
named after A.N. Ryzhikh

Tzar'kov P.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Sheptulin A.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shifrin O.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Лекции и обзоры

О.Л. Кардымон, А.В. Кудрявцева

Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника 4

Оригинальные исследования

В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова, Д.В. Рейхарт, О.С. Шифрин,

А.Г. Бениашвили, О.С. Ляшенко, А.В. Белостоцкий

Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (*Результаты наблюдательного исследования*) 14

М.В. Маевская, И.Г. Бакулин, А.А. Чирков, Е.О. Люсина, В.Д. Луньков

Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля 24

Клинические рекомендации

В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов, Э.А. Годжелло, И.В. Маев,

Ю.В. Евсютина, Т.Л. Лапина, О.А. Сторонова

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма 36

Гепатология

М.В. Маевская, М.А. Морозова

Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени 55

М.Ю. Надинская, Е.О. Люсина, Ч.С. Павлов

Эластография печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены: пилотное исследование 62

В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, Е.А. Федосьина, Е.Н. Бессонова,

И.Ю. Пирогова, Д.В. Гарбузенко

Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени 71

Клинический разбор

И.Н. Тихонов, М.С. Жаркова, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов,

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

Рецидивирующий холестаз у пациента 16 лет 103

Новости колопроктологии

Д.А. Кузнецова, М.В. Мерзляков, Г.В. Вавин, А.С. Разумов, В.Л. Эмануэль

Популяционные особенности распространенности и клинико-диагностической значимости полиморфизмов гена NOD2, ассоциированных с болезнью Крона 116

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

А.А. Шептулин, А.А. Курбатова

Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра 124

Информация

В.Т. Ивашкин, С.А. Алексеенко, Т.А. Колесова, Н.В. Корочанская,

Е.А. Полуэктова, В.И. Симаненков, А.В. Ткачев, А.С. Трухманов,

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

Резолюция Экспертного совета, посвященного проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта 129

Школа клинициста

Клинические задачи 131

Lectures and reviews

O.L. Kardymon, A.V. Kudryavtseva

Molecular genetic methods for intestinal microbiome investigation 4

Original investigation

*V.T. Ivashkin, Ye.A. Poluektova, D.V. Reykhardt, O.S. Shifrin, A.G. Beniashvili,
O.S. Lyashenko, A.V. Belostotsky*

Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases —
functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome
(Observational study results) 14

M.V. Mayevskaya, I.G. Bakulin, A.A. Chirkov, Ye.O. Lyusina, V.D. Lun'kov

Alcohol abuse in gastroenterological patients 24

Clinical guidelines

*V.T. Ivashkin, A.S. Trukhmanov, E.A. Godzhello, I.V. Mayev,
Yu.V. Evsyutina, T.L. Lapina, O.A. Storonova*

Diagnostics and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm:
guidelines of the Russian gastroenterological association 36

Hepatology

M.V. Mayevskaya, M.A. Morozova

Options of dyslipidemia treatment at non-alcoholic fatty liver disease 55

M.Yu. Nadinskaya, Ye.O. Lyusina, Ch.S. Pavlov

Liver and spleen elastography in diagnosis of extrahepatic
portal vein obstruction: pilot study 62

*V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, Ye.A. Fedosyina,
Ye.N. Bessonova, I.Yu. Pirogova, D.V. Garbuzenko*

Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian
Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association 71

Clinical analysis

*I.N. Tikhonov, M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov,
T.P. Nekrasova, A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin*

Recurrent cholestasis in 16 year-old patient 103

News of coloproctology

D.A. Kuznetsova, M.V. Merzlyakov, G.V. Vavin, A.S. Razumov, V.L. Emanuel

Population features of prevalence and clinical-diagnostic role of NOD2 gene
polymorphisms associated with Crohn's disease 116

National college of gastroenterologists, hepatologists

A.A. Sheptulin, A.A. Kurbatova

New Rome-IV criteria of the functional dyspepsia 124

Information

*V.T. Ivashkin, S.A. Alekseyenko, T.A. Kolesova, N. V. Korochanskaya,
Ye.A. Poluektova, V.I. Simanenko, A.V. Tkachev, A.S. Trukhmanov, I.B. Khlynov,
A.A. Sheptulin, O.S. Shifrin*

The resolution of Advisory council on diagnostics and treatment of the functional
gastrointestinal diseases 129

Tutorial for clinician

The clinical problem 131

Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника

О.Л. Кардымон^{1,2}, А.В. Кудрявцева^{1,2}

¹ Лаборатория постгеномных исследований, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

² Отделение патологической анатомии, Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Molecular genetic methods for intestinal microbiome investigation

O.L. Kardymon^{1,2}, A.V. Kudryavtseva^{1,2}

¹ Laboratory of post-genomic studies, Engelgardt institute of molecular biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Department of pathological anatomy, National medical research radiological center, Ministry of healthcare Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Анализ существующих молекулярно-генетических методов для исследования видового разнообразия и количественного анализа микробиома кишечника.

Основные положения. Нарушения в микробиоценозе кишечника играют ведущую роль в возникновении большого количества патологий инфекционного и неинфекционного характера. Мониторинг видового разнообразия, количественного соотношения различных видов и штаммов микроорганизмов в норме и при различных патологических состояниях необходим для последующей разработки подходов к восстановлению микробиоценоза с помощью микробной терапии.

Aim of review. To analyse existing molecular genetic methods for investigation of specific variety and the quantitative analysis of intestinal microbiome.

Summary. Intestinal microbiome disorders play the leading role in development of many diseases of infectious and noninfectious origin. Monitoring of specific type, quantitative ratio of different types and strains of microorganisms in healthy people and at various diseases is essential for to develop strategy for microbiome restitution by microbial therapy.

Modern molecular genetic methods of microbial investigation combined to the established methods of classical microbiology give the chance not only to identify microorganism species and even a strain, but also to

Кудрявцева Анна Викторовна — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией постгеномных исследований ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ. Контактная информация: rhizamoeba@mail.ru. 119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32

Kudryavtseva Anna V. — Cand. Sci (Biol), head of the laboratory of post-genomic studies, Federal government-financed institution «Engelgardt institute of molecular biology», Russian Academy of Sciences, research associate of pathological anatomy department, National medical research radiological center, Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: rhizamoeba@mail.ru. 119991, Moscow, Vavilova str., 32

Кардымон Ольга Леонидовна — младший научный сотрудник лаборатории постгеномных исследований ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, младший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ. Контактная информация: olgakardymon@gmail.com, 119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32

Kardymon Olga L. — junior research associate, laboratory of post-genomic studies, Federal government-financed institution «Engelgardt institute of molecular biology», Russian Academy of Sciences; junior research associate, pathological anatomy department, National medical research radiological center, Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: olgakardymon@gmail.com, 119991, Moscow, Vavilova str., 32

Received 12.06.16

Поступила 12.06.16

Современные молекулярно-генетические методы изучения микробиома в совокупности с уже имеющимися в классической микробиологии, дают возможность не только идентифицировать микроорганизмы до вида и даже штамма, но и расшифровывать их геномы, оценивать устойчивость к антибиотикам и выявлять ее причины на генетическом уровне, оценивать специфические свойства отдельных микробных штаммов, что позволит определять возможность и успешность их применения в клинических условиях и многое другое. Между тем для точной видовой идентификации микроорганизмов на сегодняшний день все чаще применяют сочетание стандартных микробиологических методов культивирования и визуального наблюдения с методами молекулярной биологии и генетики, помогающими различать виды и штаммы микроорганизмов на уровне молекул ДНК или РНК (некоторые вирусы).

Заключение. В молекулярной биологии имеется арсенал методов для исследования микробиома кишечника с целью применения этих знаний в клинической практике. Однако существуют также методы, которые позволяют получать интересные научные данные, но пока не используются для обнаружения и терапии различных патологий. Постепенно результаты исследовательских работ транслируются в клиническую практику и становятся стандартом для диагностики и основой для разработки новых способов лечения.

Ключевые слова: микробиом кишечника, ПЦР, FISH, флуоресцентная гибридизация *in situ*, NGS, real-time PCR, секвенирование, 16S рРНК, масс-спектрометрия микробных маркеров (MSMM).

Для цитирования: Кардымон О.Л., Кудрявцева А.В. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):4-13

decipher their genomes, to estimate antibiotic resistance and to establish its mechanism at genetic level, to estimate specific properties of specific microbial strain that will allow to define potential and efficacy of their clinical application etc. Meanwhile, today, to distinguish species and strains of microorganisms at DNAs or RNA level, standard culture and visual method are combined to molecular biology and genetics methods even more frequently.

Conclusion. In molecular biology there is a stash of methods for intestinal microbial studying that can be implied in clinical practice. However there are also promising scientific methods, yet not applicable for disease diagnostics. Results of scientific activity is gradually translated into clinical practice and become the standard for diagnosis and a basis for development of new treatment methods.

Key words: intestinal microbiome, PCR, FISH, fluorescent hybridization *in situ*, NGS, real-time PCR, sequencing, 16S rRNA, mass spectrometry of microbiome markers (MSMM).

For citation: Kardymon O.L., Kudryavtseva A.V. Molecular genetic methods for intestinal microbiome investigation. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):4-13

Огромное значение в эффективности функционирования кишечника принадлежит микроорганизмам [1, 2]. Особенности питания, качество воды, воздействие лекарственных средств, особенно антибиотиков, приводит к нарушениям микробиоценоза, что влечет за собой изменения во всем организме. Таким образом, в настоящее время сформировалось представление о ведущей роли нарушений микробиоценоза человека в возникновении большого количества патологий инфекционного и неинфекционного характера.

Для того чтобы детально исследовать механизмы таких нарушений и создавать способы контроля над ними, требуется проводить мониторинг видового разнообразия, количественного соотношения различных видов и штаммов микроорганизмов в норме и при различных патологических состояниях [3–5]. Эти данные в случае возникновения дисбиотических нарушений помогут разработать подходы к восстановлению микробиоце-

ноза с использованием микробной терапии — введения в организм отдельных видов микроорганизмов или их консорциумов в зависимости от типа патологии.

Однако каждый человек уникален, это касается и микробиоценоза кишечника. То есть отдельным вопросом для исследователей является поиск общих закономерностей и динамики микрофлоры кишечника и варибельности индивидуальных изменений. Таким образом, потенциально некоторые препараты можно назначать практически всем пациентам, а другие следует разрабатывать под определенную группу людей или даже оптимизировать под каждого отдельного человека.

Указанный подход, получивший название персонализированной (персонализированной) медицины, активно развивается и заключается в индивидуализации способов терапии в том числе дисбиотических состояний. Персонализация в этой области крайне важна, поскольку к настоящему времени накоплен ряд данных о негативных явле-

ниях при использовании промышленных пробиотиков, показана недолговременность эффекта, т. е. зачастую пробиотические штаммы находятся в желудочно-кишечном тракте человека недолго. Это может происходить из-за того, что штаммы оказываются «чужими» для иммунной системы организма, а также не могут адаптироваться к собственному микробиоценозу и быстро вытесняются другими микроорганизмами. Понимание закономерностей взаимодействия человека и населяющей его микрофлоры поможет существенно продвинуться в разработке новых подходов к терапии и профилактике многих заболеваний.

Изучение микробиоты традиционно проводят с использованием большого арсенала микробиологических методов, однако существует несколько недостатков и ограничений, которые не дают возможность ответить на все интересующие исследователей вопросы [6–8]. Поэтому с развитием новейших технологий все большее место занимают молекулярно-генетические методы, которые, в совокупности с уже имеющимися в классической микробиологии, позволяют:

- идентифицировать микроорганизмы до вида и даже штамма или показать, что микроорганизм является новым для науки;
- идентифицировать некультивируемые виды микроорганизмов;
- выявлять патогенные микроорганизмы;
- расшифровывать геномы микроорганизмов;
- идентифицировать различные вирусы и расшифровывать их геномы;
- оценивать устойчивость микроорганизмов к антибиотикам и выявлять ее причины на генетическом уровне;
- проводить оценку экспрессии генов (степень их активности) в норме и при различных патологических состояниях;
- осуществлять количественную оценку представленности тех или иных видов в сообществе;
- расшифровывать структуру сообществ микроорганизмов;
- выполнять мониторинг состояния сообществ во времени, быстро идентифицировать нарушения структуры микробиоценоза;
- проследить микроэволюцию микроорганизмов;
- изучать индивидуальные особенности взаимодействия организма с компонентами собственной микробиоты;
- оценивать специфические свойства отдельных микробных штаммов, что позволит определять возможность и успешность их применения в клинической практике.

Методы видовой идентификации микроорганизмов

Сообщества микроорганизмов, обитающих в кишечнике, представляют собой уникальную

экосистему, для понимания функционирования которой необходимо прежде всего идентифицировать видовой состав [9, 10]. Как правило, речь идет о микроскопических организмах, которых невозможно увидеть невооруженным глазом и уверенно классифицировать до вида. Более того, существуют различные штаммы одних и тех же видов (например, бактерий), которые могут существенно отличаться по своим биологическим характеристикам, например патогенности, устойчивости к антибиотикам.

Ранее, перед тем как использовать те или иные методы видовой идентификации, необходимо было применять различные способы культивирования, чтобы увеличить численность организмов. Некоторые наиболее массово представленные виды можно исследовать и в исходном образце без предварительного обогащающего культивирования, в частности при помощи методов микроскопии. Однако данные, полученные таким способом, довольно ограничены. Более того, не все виды могут успешно культивироваться в лабораторных условиях, даже при применении различного набора сред с питательными веществами. Это означает, что при малой численности у конкретного пациента их практически невозможно обнаружить с использованием стандартных микробиологических методов [11].

Все основные виды полимеров клетки, а также некоторые их объединения (например, гликопротеиды) могут быть использованы для видовой идентификации и оценки экологической роли микроорганизмов в кишечнике. Наибольшее распространение получил анализ нуклеотидной последовательности микроорганизмов. Молекулы ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) организованы в виде длинных цепей, полимеров, в которых чередуются гены (участки, кодирующие белки или другие продукты), а также не кодирующие участки. Последние могут нести определенную функциональную нагрузку, например выполнять регуляторную роль. Нуклеотиды в генах расположены не в случайном порядке, каждые три нуклеотида в определенной комбинации (триплет) кодируют известную аминокислоту.

Процесс передачи информации в клетке от гена к белковому продукту осуществляется следующим образом. На матрице ДНК с гена считывается молекула РНК (транскрипция), далее в ходе трансляции при помощи рибосом происходит синтез белковой молекулы на матрице РНК. У прокариотических микроорганизмов, к которым относятся главным образом бактерии, трансляция пространственно не отделена от транскрипции и может наблюдаться еще до завершения синтеза РНК ферментом РНК-полимеразой. Прокариотические матричные РНК часто содержат несколько независимых генов в одной длинной цепочке, т. е. являются полицистронными.

Зная последовательность нуклеотидов в гене, можно методами биоинформатики моделировать продукты этого гена, их свойства, а также сравнивать микроорганизмы между собой.

Таким образом, видовую идентификацию возможно проводить на различных уровнях и различными методами. Но не во всех случаях можно сделать однозначный вывод. Среди основных методов видовой идентификации выделяют следующие:

- дифференциальное культивирование на средах с различными добавками;
- световая микроскопия;
- электронная микроскопия;
- молекулярно-генетические методы;
- окрашивание специфическими пробами с последующим микроскопированием (FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*);
- методы на основе рестрикционного анализа;
- методы на основе анализа повторяющихся последовательностей генома;
- секвенирование генома или отдельных генов, в том числе высокопроизводительное секвенирование (NGS — Next Generation Sequencing);
- **полимеразная цепная реакция (ПЦР).**

Учитывая все перечисленные сложности, для видовой идентификации на современном уровне развития науки все чаще применяют сочетание методов культивирования и визуального наблюдения с методами молекулярной биологии и генетики, позволяющими различать виды и штаммы микроорганизмов на уровне молекул нуклеиновых кислот.

Методы, основанные на флуоресцентной гибридизации *in situ*

Флуоресцентная гибридизация *in situ* позволяет идентифицировать, установить местонахождение и подсчитать единичные микробные клетки, а также их кластеры [12, 13]. Метод основан на том, что клетки гибридизуются с флуоресцентно мечеными олигонуклеотидными зондами, комплементарными специфическим участкам гена 16S *рибосомальной РНК* (рРНК), после чего исследуются под микроскопом. Можно выбрать зонды, которые будут гибридизоваться со всеми группами бактерий, что может потребоваться для подсчета количества последних на единицу объема. А можно подбирать зонды таким образом, чтобы они были специфичны для какого-то конкретного таксона. Однако с помощью FISH бактерии не идентифицируют до вида, а определяют их принадлежность к более крупным систематическим группировкам.

Для выбора зондов требуется анализировать базы данных, в которых содержатся нуклеотидные последовательности различных микроорганизмов, но существуют трудности в их подборе для некультивируемых микроорганизмов.

Для FISH важно тщательно подбирать зонды, позволяющие детектировать целевые группы с минимальным включением ложных положительных результатов, более того, эффективность гибридизации варьирует в различных таксонах, что может привести к систематической ошибке в оценке структуры сообщества. Для увеличения точности и чувствительности метода используют модификации метода, такие как CARD-FISH или RING-FISH.

Полимеразная цепная реакция

Это наиболее востребованный метод в биологических и медицинских лабораториях, без которого сложно представить современную молекулярную биологию, генетику и клиническую диагностику. ПЦР позволяет значительно увеличить количество определенных фрагментов ДНК в биологическом материале (амплификация ДНК). Данный метод широко используется в биологической и медицинской практике, в том числе для диагностики заболеваний (наследственных, инфекционных), для установления отцовства, клонирования генов, оценки экспрессии генов и многих других целей.

Метод основан на многократном избирательном копировании определенного участка молекулы ДНК при помощи ферментов в искусственных условиях (*in vitro*), что необходимо из-за сложности в детекции единичных молекул ДНК. При этом происходит копирование только того участка, который удовлетворяет заданным условиям, и лишь в том случае, если он присутствует в исследуемом образце. С помощью ПЦР амплифицируются относительно короткие участки ДНК. В стандартных условиях длина копируемых ДНК-участков составляет не более 3000 пар оснований [14]. С помощью смеси различных полимераз, с использованием добавок и при конкретных условиях длина ПЦР-фрагмента может достигать более 20 тысяч пар нуклеотидов (long range PCR).

Для проведения ПЦР в простейшем случае необходимы следующие компоненты:

- ДНК-матрица, содержащая тот участок ДНК, который планируется амплифицировать;
- два праймера — прямой и обратный, которые представляют короткие олигонуклеотиды, комплементарные противоположным концам разных цепей требуемого фрагмента ДНК;
- термостабильная ДНК-полимераза — фермент, необходимый для полимеризации ДНК; полимеразы для использования в ПЦР должны сохранять активность при высокой температуре длительное время, поэтому применяют ферменты, выделенные из бактерий — термофилов, обитателей экстремальных местонахождений с очень высокой температурой. Наиболее распространенная полимеразы выделена из бактерии *Thermus aquaticus* — *Taq*-полимераза;

- дезоксирибонуклеозидтрифосфаты (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) — мономеры, из которых будет строиться растущая цепочка ДНК;

- ионы Mg^{2+} , необходимые для работы полимеразы;

- буферный раствор, обеспечивающий требуемые параметры pH, ионную силу раствора, содержащий соли и бычий сывороточный альбумин.

ПЦР проводят в амплификаторе — приборе, обеспечивающем периодическое охлаждение и нагревание пробирок. Чтобы избежать испарения реакционной смеси, в пробирку добавляют минеральное масло либо используют амплификатор с подогревающейся крышкой, в этом случае испарения практически не происходит.

Специфичность ПЦР основана на образовании комплементарных комплексов между матрицей и праймерами, короткими синтетическими олигонуклеотидами длиной 18–30 оснований. Каждый из праймеров комплементарен одной из цепей двухцепочечной матрицы и ограничивает начало и конец амплифицируемого участка. После гибридизации матрицы с праймером (отжиг) последний служит затравкой для ДНК-полимеразы при синтезе комплементарной цепи матрицы. Важнейшая характеристика праймеров — температура плавления комплекса праймер–матрица. В случае неверного выбора длины и нуклеотидного состава праймера или температуры отжига возможно образование частично комплементарных комплексов с другими участками матричной ДНК, что может привести к появлению неспецифических продуктов.

Обычно при проведении ПЦР выполняется 20–35 (до 50) циклов, каждый из которых состоит из трех стадий: денатурации, отжига праймеров и элонгации. Сначала двухцепочечную ДНК-матрицу нагревают до 95°C на 15 секунд, чтобы цепи ДНК разошлись. Эта стадия называется денатурацией, так как разрушаются водородные связи между двумя цепями ДНК. Как правило, перед первым циклом проводят длительную денатурацию реакционной смеси в течение 5–10 минут для полной денатурации матрицы и праймеров.

Затем температуру понижают, чтобы праймеры могли связаться с одноцепочечной матрицей — стадия отжига праймеров. Температура отжига зависит от состава праймеров и обычно соответствует температуре их плавления. Время стадии отжига — примерно 30 секунд, параллельно с отжигом праймеров полимеразы начинают достраивать нуклеотиды по принципу комплементарности на цепочку. Поэтому иногда подбирают праймеры с температурой плавления выше 60°C и проводят отжиг и элонгацию одновременно, при температуре 60–72°C.

В процессе элонгации полимеразы начинает синтез второй цепи от 3'-конца праймера, который связался с матрицей, и движется вдоль нее,

синтезируя новую цепь. Температура элонгации зависит от типа полимеразы, как правило, это 72°C, а время — от типа полимеразы и от длины амплифицируемого фрагмента (обычно около 0,5–3 минут). После окончания всех циклов часто проводят дополнительную стадию финальной элонгации, при этом достраиваются все одноцепочечные фрагменты (7–10 минут).

Детекцию продуктов ПЦР можно осуществлять либо при помощи электрофореза, либо с использованием флуоресцентных красителей. Они специфически связываются с ДНК и позволяют проводить детекцию или в конце, или даже в процессе реакции (ПЦР в режиме реального времени) без необходимости открывать пробирку со смесью.

Применение. Помимо того, что метод ПЦР выступает в качестве вспомогательного для большинства молекулярно-генетических исследований, основной областью его применения для видовой идентификации микроорганизмов является возможность качественного анализа присутствия того или иного вида в исследуемом образце. Это становится возможным благодаря выбору праймеров, которые специфичны только к ДНК конкретного вида и не могут отжигаться на другие виды, либо же ПЦР-продукт будет иметь слишком большую длину, поэтому реакция амплификации также протекать не сможет.

ПЦР в режиме реального времени

Это количественная ПЦР (англ. real-time PCR, qPCR, qRT-PCR) — лабораторный метод, основанный на стандартной полимеразной цепной реакции, используется для одновременной амплификации и измерения количества данной молекулы ДНК [14]. Главное отличие от типичной ПЦР состоит в том, что измеряется количество амплифицированной ДНК в реальном времени после каждого цикла амплификации. Для количественного определения используют два подхода — применение флуоресцентных красителей, интеркалирующих в двухцепочечные молекулы ДНК (например, SYBR Green, EVA Green), и модифицированных олигонуклеотидов (ДНК-зонды, Taqman® probe, Beacon® probe), которые флуоресцируют после гибридизации с комплементарными участками ДНК. Для ПЦР в реальном времени выпускают приборы, оборудованные флуоресцентным детектором.

Процедура очень похожа на классическую ПЦР, т.е. присутствуют все стадии реакции — денатурация, отжиг праймеров и элонгация, но детекция ПЦР-продукта происходит по мере его накопления. Флуоресценция усиливается с каждым новым циклом. Таким образом, график ее накопления говорит о первоначальном количестве интересующей молекулы в образце.

На начальных этапах флуоресценция слабая, так как продукта еще не очень много, поэтому

ее трудно отличить от фона. По мере накопления продукта сигнал растет сначала экспоненциально, а затем выходит на плато. Выход на плато объясняется нехваткой того или иного компонента реакции — могут закончиться праймеры, дезоксирибонуклеозидтрифосфаты, зонды. Если продукта реакции накопилось слишком много, то лимитирующим фактором может стать фермент. Стоит отметить, что в стандартной реакции ПЦР в реальном времени все образцы выйдут на плато и достигнут примерно одного уровня сигнала. Таким образом, конечная точка ничего не скажет о начальном количестве исследуемого образца. С другой стороны, в экспоненциальной фазе можно проследить отличия в скорости роста продукта. Различия в начальном количестве молекул влияют на количество циклов, необходимых для поднятия уровня флуоресценции выше уровня шума.

Для количественного анализа, как правило, используется пороговый метод сравнения графиков накопления ДНК. Он основан на определении значения C_t (порогового цикла), когда уровень флуоресценции достигает одинаковой во всех пробирках пороговой величины, которая задается пользователем или автоматически программным обеспечением. Иными словами, C_t -величина — это точка пересечения графика накопления ДНК и пороговой линии (рис. 1). Однако данный параметр может зависеть от многих случайных факторов, например чувствительности детектора, качества фильтра и др. Поэтому начальное количество интересующего продукта точно измерить нельзя. Для решения указанной проблемы существуют методы нормировки.



Рис. 1. Пример программного обеспечения для анализа данных ПЦР в режиме реального времени. Показаны две группы кривых в трех технических повторностях. Изображен график зависимости уровня флуоресценции от цикла амплификации
Fig. 1. Software sample for the real-time PCR analysis. Two groups of curves are presented in three technical sequences. The plot of fluorescence level to amplification cycle is presented

Применение. Метод ПЦР в режиме реального времени позволяет получать количественные данные, при помощи которых можно определять уровень экспрессии маркерных генов различных микроорганизмов, свидетельствующий о нарушениях процессов нормального функционирования очистных сооружений. Можно идентифицировать количественное содержание микроорганизмов определенного вида к общей биомассе.

Пример 1. Необходимо выявить наличие определенного бактериофага или бактерии (например, патогенный штамм *E. coli*).

Исследование проводят по следующей схеме:

- 1) отбор проб фекалий;
- 2) выделение ДНК;
- 3) выбор и заказ синтеза специфических праймеров, комплементарных маркерным генам конкретных видов бактерий или вирусов, присутствие которых мы хотим проверить;

4) проведение ПЦР с детекцией методом электрофореза в агарозном геле либо с детекцией в режиме реального времени;

5) обработка данных. В случае положительного сигнала (наличия продукта амплификации) делается вывод о том, что бактериофаг/штамм бактерии присутствует у пациента. Однако требуется уделить особое внимание контролям. Должен быть положительный контроль амплификации (ДНК данных организмов) и отрицательный контроль (отсутствие какой-либо ДНК). Положительный контроль позволяет избежать ложноотрицательных результатов, а отрицательный контроль — ложноположительных.

Примечание: если требуется идентифицировать РНК-содержащий вирус, то сначала следует выделить РНК, а затем провести реакцию обратной транскрипции, в ходе которой молекулы РНК будут преобразованы в молекулы комплементарной ДНК.

Пример 2. Необходимо провести количественную оценку присутствия патогенной бактерии в процессе приема антибиотиков или пробиотиков в нескольких временных точках.

Исследование проводят по следующей схеме:

- 1) отбор проб фекалий до приема препарата, а также в нескольких временных отрезках, например через 3, 7, 10 и 14 дней;

2) выделение ДНК;

3) выбор и заказ синтеза специфических праймеров, комплементарных конкретным видам бактерий, а также синтез праймеров для оценки общего количества бактерий (праймеры известны по литературным источникам и комплементарны ДНК практически всех бактерий в кишечнике);

4) проведение ПЦР с детекцией в режиме реального времени. Для каждого образца одновременно проводят две реакции — с праймерами для целевого вида бактерий, изменение количества которого мы хотим оценить, а также с прай-

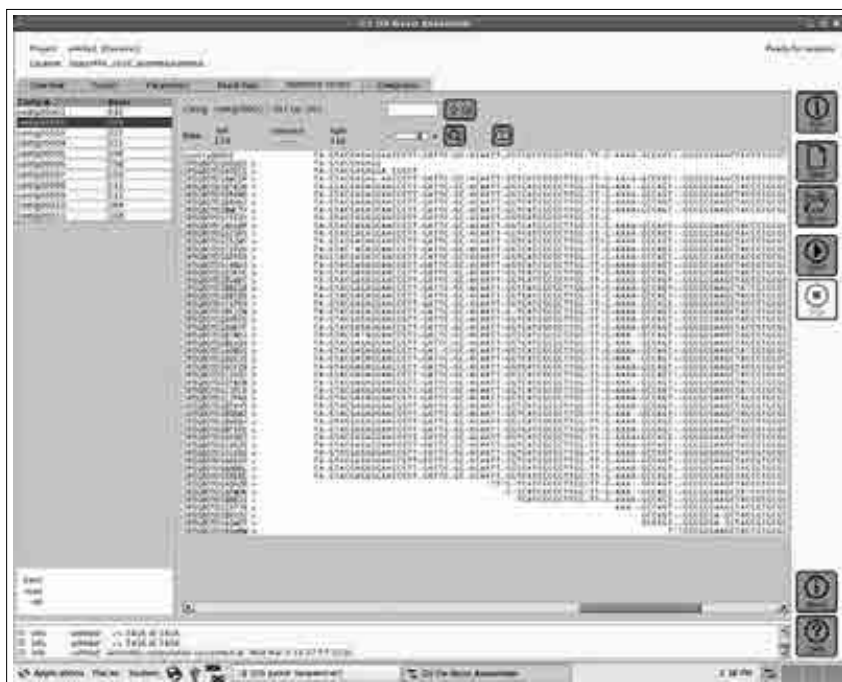


Рис. 2. Пример анализа данных прибора для высокопроизводительного секвенирования. Каждый фрагмент прочитан многократно и проведено выравнивание фрагментов относительно друг друга — сборка *de novo*
 Fig. 2. Sample of high-performance sequencing device data analysis. Each fragment was read repeatedly and aligned in relation to each other: *de novo* assembly

мерами, показывающими общее количество бактерий в образце;

5) обработка данных. Сравнивают разницу в пороговых циклах (dCt) между указанными двумя реакциями в пределах каждой пробы, а затем сопоставляют пробы между собой. Если значение dCt увеличивается по сравнению с первым образцом, взятым до начала приема препарата, значит процентное соотношение интересующего нас вида бактерии в кишечнике уменьшается и ее вытесняют другие виды.

Секвенирование

Если метод ПЦР дает возможность идентифицировать вид микроорганизма только когда уже известна последовательность его генетического кода настолько хорошо, чтобы подобрать специфические праймеры, то методы секвенирования позволяют расшифровывать новые последовательности. В частности, современные методы секвенирования помогают расшифровывать новые геномы и идентифицировать новые виды микроорганизмов.

Секвенирование по Сэнгеру

За разработку метода секвенирования в 1980 г. авторами была получена Нобелевская премия и до сих пор этот метод с незначительными изменениями используется в рутинной биологической и медицинской практике. В послед-

ние десятилетия он претерпел существенные модификации, касающиеся в основном способа детекции и производительности приборов. Однако использование секвенирования по Сэнгеру все-таки ограничивается количеством прочтений, которое можно получить с одного запуска прибора, а также его стоимостью. В настоящее время данный метод чаще всего применяется в биологии и медицине для секвенирования ПЦР-продуктов. Были разработаны новые подходы, открывшие возможности геномного, транскриптомного и метабеномного анализа.

Секвенирование нового поколения

Главным отличием является высокая производительность метода. Его преимущество: можно многократно «прочитать» каждую молекулу ДНК, что существенно повышает точность идентификации генетических изменений (рис. 2).

Кроме того, метод позволяет за один запуск прибора собрать несколько геномов бактерий, если ДНК выделена из чистых культур, или определить практически весь видовой состав, населяющий то или иное местообитание [15]. Существуют различные приложения, для которых используется секвенирование нового поколения, и в зависимости от задачи модифицируются первые шаги, предшествующие самому процессу секвенирования, так называемая пробоподготовка.

Процесс технологически разделяется на два основных этапа — пробоподготовка и секвенирование. Финальным этапом пробоподготовки является получение «библиотек» — фрагментов ДНК, имеющих с двух сторон адаптеры. Адаптеры представляют собой последовательности, комплементарные олигонуклеотидам, иммобилизованным на поверхности стекла или в специальных бусинках и обеспечивающим клональную амплификацию молекул «библиотеки». Это требуется для того, чтобы можно было в ходе секвенирования детектировать не слабый сигнал от единичной молекулы, а многократно усиленный от кластера идентичных молекул. Помимо этого, адаптеры могут содержать короткие участки, работающие в качестве баркодов, т. е. обеспечивающие возможность мультиплексирования — одновременного секвенирования большого количества образцов. Разделение прочтений для различных образ-

цов осуществляется в ходе биоинформатической обработки данных секвенирования.

После приготовления «библиотеки» и ее клональной амплификации наступает процесс секвенирования на приборе. Основным отличием приборов разных производителей является метод детекции. Процесс секвенирования напоминает реакцию ПЦР, только при каждом добавлении нуклеотида в растущую комплементарную цепочку происходит детекция, чтобы определить, какой именно нуклеотид находится в данном положении. В приборах компании «Illumina» в процессе секвенирования в каждом раунде добавляют все четыре нуклеотида, однако каждый из них имеет различную флуоресцентную метку. Прибор по длине волны определяет, какой нуклеотид находится в определенной позиции. В каждом раунде присоединяется лишь один нуклеотид.

В других системах детекции нуклеотиды подаются последовательно, по одному типу за цикл, и в случае включения нуклеотида в растущую комплементарную цепь выделяется либо протон, либо квант света. Зная, что на определенном раунде в систему подавался аденин и был получен сигнал от системы детекции, например выделились протоны, можно заключить, что в комплементарной цепочке располагался тимин. Если друг за другом расположены несколько одинаковых нуклеотидов, то сигнал усиливается пропорционально количеству нуклеотидов.

Исследование видового разнообразия можно выполнять по двум различным схемам. В одном случае проводится только секвенирование участка гена 16S рибосомальной РНК, в другом — всей ДНК, которая выделяется из местообитания.

Определение структуры микробиоценоза на основе секвенирования гена 16S рибосомальной РНК

Наиболее распространенный способ анализа видового разнообразия бактерий основан на секвенировании гена 16S рРНК [16]. Этот ген очень удобен тем, что некоторые его участки обладают высокой консервативностью, что позволяет подобрать универсальные праймеры, а некоторые, наоборот, настолько переменчивы, что делают возможной идентификацию различных таксономических единиц. Таким образом, используя последовательности гена 16S рРНК, можно проводить оценку биоразнообразия, а также выполнять построения филогенетических деревьев, отражающих эволюционные связи.

Применение универсальных праймеров позволяет амплифицировать последовательности только бактериальной ДНК, в случае необходимости аналогичных исследований для эукариотических организмов используется ген 18S рРНК. После

получения ПЦР-продуктов к ним присоединяют адаптеры, содержащие последовательности, позволяющие отличать один образец от другого, и проводят секвенирование. Затем последовательность выравнивают и классифицируют. Можно оценить, насколько обширно представлены различные роды бактерий, т.е. насколько велико биоразнообразие в данном образце и в некоторой степени — присутствие основных систематических групп.

Метод не является количественным, однако дает возможность узнать об основных, наиболее широко представленных элементах сообщества, т.е. о его структуре. Например, при некоторых заболеваниях кишечника может наблюдаться уменьшение разнообразия микробиоты. Можно также проводить сравнения микробиоты в группах здоровых людей и лиц с определенным заболеванием или оценивать динамику изменения состава микробиоты в процессе лечения.

Определение структуры микробиоценоза на основе полногеномного анализа секвенирования

Для полногеномного анализа используется тотальная ДНК — вся ДНК, присутствующая в пробе. Длина прочтений выбирается исходя из возможностей и задач: чем длиннее прочтение, тем выше точность видовой идентификации и стоимость исследования. Такие данные можно использовать для создания списка видов, населяющих местообитание, причем точность классификации должна быть выше, чем при использовании метода на основе секвенирования гена 16S рРНК. Рассматриваемый метод более корректно отражает количество тех или иных видов бактерий. Можно идентифицировать определенные последовательности, отвечающие, например, за устойчивость к антибиотикам, или другие признаки. При обработке данных можно в качестве референсов использовать известные последовательности микроорганизмов и на них картировать полученные в результате секвенирования прочтения. Можно применять программы-ассемблеры, осуществляющие сборку коротких прочтений в более длинные фрагменты, и затем проводить функциональный анализ.

Определение структуры микробиоценоза методом масс-спектрометрии микробных маркеров (MSMM)

Метод основан на количественном определении маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов). Его преимущество заключается в возможности работать не только с чистыми культурами микроорганизмов, но и исследовать непосредственно клинические пробы без предварительного культивирования. После процедуры химической экс-

тракции высших жирных кислот из исследуемого образца их разделяют на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализируют состав в динамическом режиме на масс-спектрометре. Хроматограф соединен в едином приборе с масс-спектрометром и компьютером с установленным программным обеспечением для анализа и обработки данных, что дает возможность провести весь анализ с пробоподготовкой и расчетом результатов за 3 часа. Полученные показатели позволяют оценить концентрации микробных маркеров и реконструировать состав сообщества.

Метод МСММ позволяет определять маркеры десятков микроорганизмов из разных групп (бактерии, грибы, вирусы) одновременно в одном анализе, обладает высокой чувствительностью (0,01 нг/мл маркера) и специфичностью [17, 18].

Заключение

Таким образом, в молекулярной биологии имеется арсенал методов, позволяющих расшифровывать структуру микробных сообществ, идентифицировать определенные виды бактерий, проводить количественную оценку обилия тех или иных микроорганизмов в сообществе, секвенировать геномы новых видов и штаммов и многое другое.

Существуют также молекулярно-генетические методы, с использованием которых можно получать интересные научные данные, которые, однако, пока не находят широкого применения в клинической практике. Одним из таких методов является одномолекулярное секвенирование, позво-

ляющее получать длинные прочтения единичных молекул ДНК без ее предварительной амплификации. Метод в настоящее время довольно дорогой, но при этом позволяет существенно улучшить результаты секвенирования геномов прокариотических организмов, а также оценить, какие модификации имеются у нуклеотидов, что может быть ключом к пониманию регуляции экспрессии генов.

Помимо этого, есть пласт исследований, посвященных изучению транскриптома бактерий, а также изменениям экспрессии отдельных генов. Для таких исследований требуется выделить бактериальную РНК и затем провести реакцию обратной транскрипции, чтобы синтезировать ДНК по матрице РНК. После этого в зависимости от задачи необходимо либо приготовить «библиотеки» для высокопроизводительного секвенирования (транскриптомный анализ), либо провести ПЦР в режиме реального времени (анализ экспрессии генов). Это позволяет исследователю получать количественную информацию о содержании различных РНК в клетке и соответственно судить об уровне экспрессии генов. Часто ПЦР в реальном времени комбинируют с обратной транскрипцией, проводя эти реакции последовательно в одной пробирке для измерения малых количеств матричной РНК.

Научные работы постепенно транслируются в клиническую практику и становятся стандартом для диагностики и основой для разработки новых способов лечения.

Работа поддержана Российским Научным Фондом, грант 14-15-01083.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Ding T., Schloss P.D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014; 509(7500):357-60.
2. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484):559-63. doi: 10.1038/nature12820.
3. Quince C., Ijaz U.Z., Loman N., Eren A.M., Saulnier D., Russell J., Haig S.J., Calus S.T., Quick J., Barclay A., Bertz M., Blaut M., Hansen R., McGrogan P., Russell R.K., Edwards C.A., Gerasimidis K. Extensive modulation of the fecal metagenome in children with Crohn's disease during exclusive enteral nutrition. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(12):1718-29.
4. Song H., Yoo Y., Hwang J., Na Y.C., Kim H.S. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(3):852-60.
5. Labbé A., Ganopoulos J.G., Martoni C.J., Prakash S., Jones M.L. Bacterial bile metabolising gene abundance in Crohn's, ulcerative colitis and type 2 diabetes metagenomes. *PLoS One* 2014; 9(12): e115175.
6. Sankar S.A., Lagier J.C., Pontarotti P., Raoult D., Fournier P.E. Syst Appl Microbiol 2015; 38(4):276-86.
7. Takami H., Taniguchi T., Moriya Y., Kuwahara T., Kanehisa M., Goto S. Evaluation method for the potential functionome harbored in the genome and metagenome. *BMC Genomics* 2012; 13:699.
8. Louis S., Tappu R.M., Damms-Machado A., Huson D.H., Bischoff S.C. Characterization of the gut microbial community of obese patients following a weight-loss intervention using whole metagenome shotgun sequencing. *PLoS One* 2016; 11(2): e0149564.
9. Wang W.L., Xu S.Y., Ren Z.G., Tao L., Jiang J.W., Zheng S.S. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol* 2015; 21(3):803-14.
10. Dantas G., Sommer M.O., Degnan P.H., Goodman A.L. Experimental approaches for defining functional roles of microbes in the human gut. *Annu Rev Microbiol* 2013; 67:459-75.
11. Lagier J.C., Armougom F., Million M., Hugon P., Pagnier I., Robert C., Bittar F., Fournous G.,

- Jimenez G., Maraninchi M., Trape J.F., Koonin E.V., La Scola B., Raoult D. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clin Microbiol Infect* 2012; 12:1185-93.
12. Costabile A., Santarelli S., Claus S.P., Sanderson J., Hudspith B.N., Brostoff J., Ward J.L., Lovegrove A., Shevry P.R., Jones H.E., Whitley A.M., Gibson G.R. Effect of breadmaking process on in vitro gut microbiota parameters in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2014; 9(10): e111225.
 13. Bruzzese E., Callegari M.L., Raia V., Viscovo S., Scotto R., Ferrari S., Morelli L., Buccigrossi V.Lo., Vecchio A., Ruberto E., Guarino A. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomised clinical trial. *PLoS One* 2014; 9(2): e87796.
 14. Ребриков Д.В., Саматов Г.А., Трофимов Д.Ю., Семенов П.А., Савилова А.М., Кофиади И.А., Абрамов Д.Д., Ребриков Д.В. ПЦР «в реальном времени». 3-е изд. / Под общей ред. Д.В. Ребрикова. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011:223. [Rebrikov D.V., Samatov G.A., Trofimov D.Yu., Semenov P.A., Savilova A.M., Kofiadi I.A., Abramov D.D., Rebrikov D.V. Real-time PCR. 3rd ed. / general ed.: D. V. Rebrikov. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2011:223].
 15. Next-generation sequencing: Current technologies and applications / Ed. Jianping Xu. Caister Academic Press, 2014. <http://www.horizonpress.com/hsp/pdf/flyer/nextgenseq.pdf>.
 16. Rodriguez C., Taminiau B., Brévers B., Avesani V., Van Broeck J., Leroux A., Gallot M., Bruwier A., Amory H., Delmée M., Daube G. Faecal microbiota characterisation of horses using 16 rdna barcoded pyrosequencing, and carriage rate of clostridium difficile at hospital admission. *BMC Microbiol* 2015; 15:181.
 17. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В., Ручкина И.Н., Курчавов В.А., Бойко Н.Б., Розатина Е.Л. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами. *Эксп клин гастроэнтерол* 2003; 4:59-67. [Osipov G.A., Parfenov A.I., Verkhovtseva N.V., Ruchkina I.N., Kurchavov V.A., Boyko N.B., Rogatina Ye.L. Clinical value of intestinal microflora investigation by culture, biochemical and chromat-mass-spectrometry methods. *Eksp klin gastroenterol* 2003; 4:59-67].
 18. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах. / Химический анализ в медицинской диагностике. М.: Наука, 2010:293-368. [Osipov G.A. Chromato-mass-spectrometry analysis of microorganisms and their communities in clinical assays at infections and dysbioses. / Chemical analysis in medical diagnosis. M.: Science, 2010:293-368].

Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника

(Результаты наблюдательного исследования)

В.Т. Ивашкин¹, Е.А. Полуэктова¹, Д.В. Рейхарт³, О.С. Шифрин¹,
А.Г. Бениашвили², О.С. Ляшенко¹, А.В. Белостоцкий³

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и научно-исследовательский отдел Инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²Лаборатория психофармакологии «Научный центр психического здоровья» РАН, г. Москва, Российская Федерация

³Кафедра организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results

V.T. Ivashkin¹, Ye.A. Poluektova¹, D.V. Reykhart³, O.S. Shifrin¹, A.G. Beniashevili²,
O.S. Lyashenko¹, A.V. Belostotsky³

¹Chair 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, Moscow, the Russian Federation

²Laboratory of psychopharmacology «Scientific center of mental health», Russian Academy of Sciences, Moscow, the Russian Federation

³Chair of medicinal production management and distribution, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО Инновационной терапии, врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Poluektova Yelena A. — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, physician of chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital No 2, «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

Поступила: 22.05.16

Received: 22.05.15

Цель исследования. Оценить частоту назначения регуляторов моторики и пробиотиков пациентам с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На основании результатов анализа жалоб с помощью Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) определить эффективность этих препаратов при лечении больных с синдромом функциональной диспепсии (СФД), синдромом раздраженного кишечника (СРК) и сочетанием данных заболеваний.

Материал и методы. Обследованы 502 пациента в возрасте 18–65 лет, которым на основании соответствия их жалоб «Римским критериям III» и отсутствия «симптомов тревоги» был установлен предварительный диагноз функционального заболевания ЖКТ — СРК, СФД или сочетания этих заболеваний. Во время первого визита к врачу пациенту предлагали заполнить Опросник «7×7» для исходной оценки наличия и выраженности симптомов, характерных для СФД и СРК. В дальнейшем всем больным проводили комплекс лабораторных и инструментальных исследований, выполнение которых считается необходимым согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника у взрослых» Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России и «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению функциональной диспепсии» Российской гастроэнтерологической ассоциации. После обследования 108 больных были исключены из исследования в связи с изменением диагноза. Результаты анализа первичной документации 11 больных оказались непригодными для статистических расчетов. Проведен анализ первичной документации и результатов Опросника «7×7» 383 пациентов, у которых был подтвержден диагноз функционального заболевания ЖКТ. Кроме того, были проанализированы схемы лечения, их соответствие установленному диагнозу и эффективность.

Результаты. Регулятор моторики тримебутин был назначен 258 (67,4%) пациентам с различными заболеваниями: 30 (60%) больным с СРК, 67 (73,6%) пациентам с СФД и 157 (64,8%) больным с сочетанием этих заболеваний. Схемы лечения, в которые был включен тримебутин, продемонстрировали большую эффективность по сравнению со схемами, в которые включали спазмолитики, в отношении уменьшения выраженности всех симптомов заболевания (согласно данным, полученным с помощью Опросника «7×7»), за исключением запора и нарушения консистенции кала (твердый кал): эффективность схем с тримебутином в отношении этих симптомов оказалась сравнимой с таковой схем со спазмолитиками.

Пробиотические препараты различного состава в комбинации с препаратами других групп были назначены 127 пациентам: 29 (22,3%) больным с СФД, 20 (14,5%) пациентам с СРК и 78 (60%) больным с сочетанием этих заболеваний. Установлено, что наличие пробиотика в схеме терапии приводит к достоверному уменьшению выраженности основных симптомов, характерных как для СФД, так и для СРК (по данным Опросника «7×7»).

Aim of investigation. To estimate the frequency of prescription of motility regulators and probiotics in the functional gastrointestinal diseases. To define efficacy of these agents according to results of «7×7» questionnaire (7 symptoms per 7 days) at treatment of *functional dyspepsia* (FD), *irritable bowel syndrome* (IBS) and combination of these diseases.

Material and methods. Overall 502 patients aged 18 to 65 with symptoms complying to the «Rome-III» criteria and absence of «alarm symptoms» with the preliminary diagnosis of the functional gastrointestinal disorder: IBS, FD or combination of these diseases were started. During the first visit to the doctor patient was proposed to complete «7×7» questionnaire for baseline assessment of presence and severity of symptoms typical for FD and IBS. Later all patients underwent a set of laboratory and instrumental tests required according to «Guidelines on diagnostics and treatment of the irritable bowel syndrome in adults» of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology and to «Clinical guidelines on diagnostics and treatment of the functional dyspepsia» of the Russian gastroenterological association. After primary investigation 108 patients were excluded from the study due to diagnosis change. Primary documentation data of 11 patients were unsuitable for statistical processing. The analysis of primary documentation and results symptom assessment of 383 patients with verified diagnosis of functional gastrointestinal disease by «7×7» questionnaire was carried out. Treatment algorithms, their conformity to establish diagnosis and efficacy were analyzed as well.

Results. Motility regulator trimebutine was prescribed to 258 (67,4%) patients with various diseases: 30 (60%) IBS patients, 67 (73,6%) FD patients, and 157 (64,8%) patients with combination of both disorders. Modes of treatment which included trimebutine demonstrated higher efficacy in comparison to treatment algorithms, which included antispasmodic medications with respect to relief of all symptoms (according to the «7×7» questionnaire data), except for constipation and in disorders of stool consistency (firm stool): efficacy of trimebutine-containing moods for those symptoms was comparable to those with application of spasmolytic drugs.

Probiotic agents with various content in combination to other group drugs were prescribed to 127 patients: 29 FD patients (22,3%); 20 IBS patients (14,5%), and 78 FD to IBS combination (60%). It is established that presence of probiotic in the treatment mode leads to significant reduction in main symptoms severity typical both for FD and IBS according to the «7×7» questionnaire.

Key words: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia syndrome, probiotics, motility regulators, trimebutine.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, синдром функциональной диспепсии, пробиотики, регуляторы моторики, тримебутин.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Эффективность препаратов, наиболее часто назначаемых пациентам с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (синдром функциональной диспепсии и синдром раздраженного кишечника). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):14-23

For citation: Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):14-23

Введение

Функциональные расстройства *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) относят к наиболее распространенным заболеваниям гастроэнтерологического профиля [1]. Так, распространенность *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) среди населения отдельных стран составляет 7–21% [2], в среднем в мире — 11% [3]; распространенность *синдрома функциональной диспепсии* (СФД) колеблется от 11 до 30%, однако, согласно результатам проведенных исследований, среди пациентов с этим заболеванием немало недообследованных, в связи с чем диагноз *функциональной диспепсии* у части больных сомнительный [4].

Примерно у 27% пациентов с СРК отмечают симптомы СФД, у 42,1% больных с СФД — симптомы СРК, у 3,5% больных — наличие всего комплекса симптомов, характерных как для СФД, так и для СРК [5].

За медицинской помощью обращаются около 42% больных с СФД и 30% пациентов с СРК [6]. При этом эффективность препаратов различных групп, рекомендованных для лечения ФД, не превышает у таких больных 18–45% [7], при назначении психотропных препаратов (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) — 64–73% [8]. Эффективность большинства лекарственных препаратов и схем, применяемых для лечения СРК, не превышает 38% [9]. Подходы к лечению сочетанных функциональных заболеваний ЖКТ не разработаны.

В исследованиях, проведенных в последние годы, получены данные, свидетельствующие о том, что в патогенезе функциональных заболеваний ЖКТ играют роль не только изменения моторики и чувствительности, но и нарушение иммунного ответа, воспаление кишечной стенки, изменение микробиома [6]. В связи с этим представляет интерес рассмотрение целесообразности назначения таким пациентам препаратов, нормализующих моторику ЖКТ на всем его протяжении, а также препаратов, оказывающих противовоспалительное, иммуномодулирующее действие и влияющих на состав кишечной микрофлоры, —

регуляторов моторики (агонистов периферических опиоидных рецепторов) и пробиотиков.

Согласно приводимым в литературе данным, сведения об эффективности данных групп лекарственных препаратов противоречивы.

Цель проведенного нами исследования — оценить частоту назначения регуляторов моторики ЖКТ (агонисты периферических опиоидных рецепторов) и пробиотиков пациентам с функциональными заболеваниями ЖКТ; на основании результатов анализа жалоб пациентов с помощью Опросника «7×7» [10] определить эффективность этих препаратов при лечении пациентов с СФД, СРК и сочетанием данных заболеваний.

Материал и методы исследования

За период времени с 8 июня по 11 сентября 2015 г. в поликлиниках г. Москвы и Московской области обследованы 502 пациента в возрасте 18–65 лет, которым на основании соответствия жалоб пациентов «Римским критериям III» [11] и отсутствия «симптомов тревоги» был установлен предварительный диагноз функционального заболевания ЖКТ (СРК, СФД или сочетания данных заболеваний). Кроме того, во время первого визита к врачу поликлиники пациенту предлагали заполнить Опросник «7×7» для исходной оценки наличия и выраженности симптомов, характерных для СФД и СРК.

В дальнейшем всем больным проводили комплекс лабораторных и инструментальных исследований, выполнение которых считается необходимым согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника у взрослых» Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [9] и «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению функциональной диспепсии» Российской гастроэнтерологической ассоциации [12]. Назначение пациенту всех необходимых исследований регламентировалось протоколом.

После обследования 108 пациентов были исключены из протокола в связи с изменением диагноза (табл. 1).

Таблица 1

Изменение клинических диагнозов пациентов после проведения комплекса лабораторных и инструментальных обследований

Предварительный диагноз	Клинический диагноз, установленный после обследования	Число больных, абс. (%)
СРК-Д	Болезнь, ассоциированная с <i>C. difficile</i>	23 (4,6)
СРК-Д/СРК-З	Дивертикулярная болезнь	16 (3,2)
СРК-Д/СРК-С	Синдром избыточного бактериального роста	14 (2,8)
СРК-Д/СФД-Д/СФД-С	Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит	10 (2)
СФД-Б/СФД-С	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (эрозивная)	9 (1,8)
СФД-Б/СФД-Б/СРК-С	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	7 (1,4)
СРК-Д/СРК-З	Язвенный колит	6 (1,2)
СРК-Д/СРК-С	Целиакия	3 (0,6)
СРК-З/СРК-С	Колоректальный рак	3 (0,6)
СРК-З/СРК-С	Болезнь Крона	3 (0,6)
СФД-Д	Токсический панкреатит	3 (0,6)
СРК-Д	Микроскопический колит	2 (0,4)
СФД-Б	Язвенная болезнь желудка	2 (0,4)
СФД-Б	Гастропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными препаратами	2 (0,4)
СФД-С	Рак желудка	2 (0,4)
СРК-Д	Лучевой энтероколит	2 (0,4)
СФД-Б	Рак поджелудочной железы	1 (0,2)
Всего...		108 (21,5)

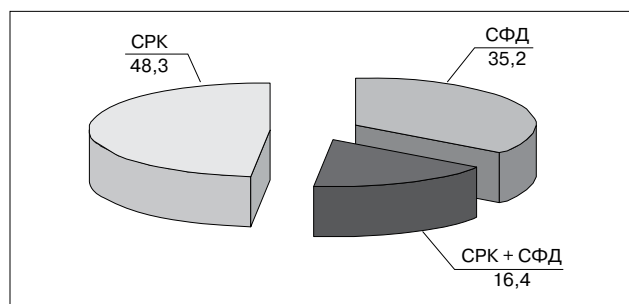


Рис. 1. Наиболее частые диагнозы функционального расстройства, установленные врачом на основании предъявляемых больным жалоб, %
Fig. 1. Functional disease diagnoses most commonly established by the doctor according to presented complaints, %

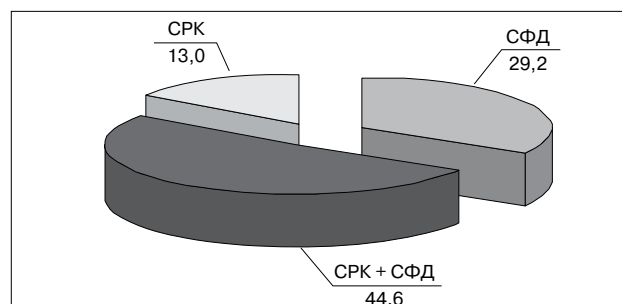


Рис. 2. Наиболее частые диагнозы функционального расстройства, установленные на основании анализа Опросника «7×7», %
Fig. 2. Functional disease diagnoses most commonly established according to «7×7» symptom analysis questionnaire data, %

Результаты анализа первичной документации 11 больных оказались непригодными для статистических расчетов. Проведен анализ первичной документации и результатов Опросника «7×7» 383 больных, у которых был подтвержден диагноз функционального расстройства ЖКТ.

Кроме того, были проанализированы схемы лечения пациентов, их соответствие установленному диагнозу и эффективность.

Результаты исследования

Диагнозами, которые наиболее часто устанавливал врач на основании предъявляемых больными жалоб, были различные варианты СРК —

у 185 (48,3%) больных, из них диарейный вариант (СРК-Д) — у 30 (16,2%), обстипационный вариант (СРК-З), — у 96 (51,8%), смешанный вариант (СРК-С) — у 16 (8,6%) и недифференцируемый (СРК-Н) — 43 (23,2%) больных. Различные варианты СФД диагностированы у 135 (35,2%) пациентов: постпрандиальный дистресс-синдром, или дискинетический вариант СФД (СФД-Д), — у 25 (18,5%), синдром боли в эпигастриальной области, или болевая форма СФД (СФД-Б), — у 9 (6,66%), смешанный вариант (СФД-С) — у 101 (74,8%) пациента. СРК в сочетании с СФД диагностированы у 63 (16,4%) обследованных больных (рис. 1).

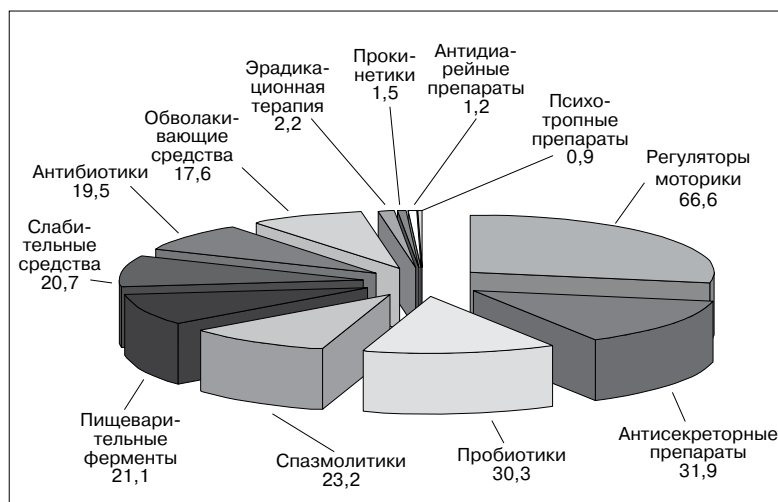


Рис. 3. Частота назначения препаратов разных групп пациентам с установленным диагнозом функциональных заболеваний ЖКТ, %

Fig. 3. Frequency of different drug groups prescription to patients with established diagnosis of functional gastrointestinal disease, %

Вместе с тем, согласно результатам анализа жалоб больных, указанных ими при заполнении Опросника «7×7», к наиболее часто встречающимся диагнозам можно было отнести сочетание различных вариантов СРК и СФД, установленное у 171 (44,6%) больного. Изолированный СФД диагностирован у 112 (29,2%) пациентов, из них СФД-С — у 76 (67,8%), СФД-Д — у 27 (24,1%), СФД-Б — у 9 (8%) больных. СРК выявлен у 50 (13,0%) больных, из них СРК-Д — у 27 (54%), СРК-З — у 20 (40%), СРК-С — у 3 (6%) больных (рис. 2).

При сопоставлении диагнозов функциональных расстройств или их сочетаний, установленных врачом и на основании данных, полученных при заполнении пациентом Опросника «7×7», а также при анализе соответствия назначенной терапии установленному диагнозу оказалось, что:

— диагнозы, установленные врачом и на основании анализа результатов заполнения пациентом Опросника «7×7», совпали, и при этом была назначена адекватная терапия — у 27 (7,04%) больных;

— диагнозы, установленные врачом и на основании результатов анализа данных Опросника «7×7», совпали, лечение не соответствовало ни одному из диагнозов — у 11 (2,87%) больных;

— диагнозы, установленные врачом и на основании результатов анализа данных Опросника «7×7», не совпали, лечение не соответствовало ни одному из диагнозов — у 123 (32,11%) больных;

— диагнозы, установленные врачом и на основании результатов анализа данных Опросника «7×7», не совпали, лечение соответствовало диагнозу, установленному на основании результатов анализа данных «Опросника 7×7», — у 202 (52,7%) больных.

Согласно данным, приведенным в первичной документации, пациенты, которым был установлен диагноз функционального расстройства ЖКТ, получали следующие группы лекарственных препаратов:

1. Регуляторы моторики (66,6%)
2. Антисекреторные препараты (31,9%)
3. Пробиотики (30,3%)
4. Спазмолитики (23,2%)
5. Пищеварительные ферменты (21,1%)
6. Слабительные средства (20,7%)
7. Антибиотики (не в схеме эрадикационной терапии) (19,5%)
8. Обволакивающие средства (17,6%)
9. Препараты, используемые в эрадикационной терапии (2,2%)

Таблица 2

Группы препаратов, наиболее часто назначавшиеся пациентам с СРК, %

Лекарственные средства	СРК-Д	СРК-З	СРК-С	Всего
Регуляторы моторики	77,8	50,0	66,7	66,0
Спазмолитики	14,8	50,0	33,3	30,0
Пробиотики	37,0	20,0	0	28,0
Слабительные средства	14,8	35,0	33,3	24,0

Таблица 3

Группы препаратов, наиболее часто назначавшиеся пациентам с СФД, %

Лекарственные средства	СФД-Д	СФД-Б	СФД-С	Всего
Регуляторы моторики	77,3	75,0	61,5	66,0
Антисекреторные препараты	36,4	75,0	38,5	39,5
Пробиотики	31,8	50,0	29,2	30,7
Спазмолитики	18,1	25,0	30,8	27,5

10. Прокинетики (1,5%)
11. Антидиарейные препараты (1,2%)
12. Психотропные препараты (0,9%) (рис. 3).

При этом отмечено, что пациентам с СРК (не в сочетании с СФД) в зависимости от варианта течения заболевания чаще назначали такие группы препаратов, как регуляторы моторики (66%), спазмолитики (30%), пробиотики (28%), слабительные средства (24%), при этом ни одному пациенту с СРК-Д не назначили антидиарейные препараты (табл. 2). Больные с СФД получали регуляторы моторики (66%), антисекреторные препараты (39,5%), пробиотики (30,7%) и спазмолитики (27,5%) (табл. 3).

Среди сочетанных функциональных расстройств ЖКТ наиболее часто встречалось сочетание СФД-С и СРК-Д — у 52 (21,5%) больных, СФД-С и СРК-З — у 47 (19,4%), СФД-Д и СРК-З — у 30 (12,3%) больных. Больным с сочетанием данных вариантов СФД и СРК чаще всего назначали регуляторы моторики, антисекреторные препараты, пробиотики, пищеварительные ферменты и слабительные средства (табл. 4).

Таким образом, можно выделить две группы препаратов, назначаемых при СФД, СРК и наиболее часто диагностируемых вариантах сочетаний данных заболеваний, — регуляторы моторики (агонисты периферических опиоидных рецепторов) и пробиотики. Нами была изучена эффективность этих групп препаратов в отноше-

нии основных симптомов функциональных расстройств.

Регуляторы моторики (тримебутин)

Тримебутин был назначен 258 (67,4%) пациентам с различными заболеваниями — 30 (60%) больным с СРК, 67 (73,6%) — с СФД и 157 (64,8%) пациентам с сочетанием данных заболеваний. Большинству пациентов, в схемы лечения которых не был включен тримебутин, назначали спазмолитики различных групп. Таких больных было 94 (24,5%), из них пациентов с СРК — 24 (48%), с СФД — 40 (43,9%), с сочетанием этих заболеваний — 25 (10,3%). Группа больных, которым не назначали ни тримебутин, ни спазмолитики, оказалась немногочисленной (31 больной — 8,1%) и разнородной.

Поскольку спазмолитики относятся к наиболее эффективным препаратам, применяемым для лечения СРК [9], мы провели сравнение эффективности тримебутина с эффективностью препаратов данной группы. Установлено, что схемы лечения, в которые входил тримебутин, продемонстрировали большую эффективность по сравнению со схемами, в которые были включены спазмолитики, в отношении уменьшения выраженности всех симптомов заболевания (согласно данным Опросника «7×7»). Кроме того, количество пациентов, у которых интенсивность симптомов уменьшилась на 25, 50 и 75% от исходного

Таблица 4

Группы препаратов, наиболее часто назначавшиеся пациентам с сочетанием различных вариантов СФД и СРК, %

Лекарственные средства	СФД-С и СРК-Д	СФД-Д и СРК-З	СФД-С и СРК-З
Регуляторы моторики	63,0	59,3	84,2
Антисекреторные препараты	41,3	0	0
Пробиотики	23,9	29,6	31,6
Пищеварительные ферменты	21,7	29,6	26,3
Слабительные средства	0	33,3	36,8

Таблица 5

Сравнительная эффективность схем лечения с включением тримебутина или спазмолитиков у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ (СРК, СФД и сочетанием данных заболеваний)

Показатель	Тримебутин	Спазмолитики	р
Эффективность, %	76,5 [58,3; 87,5]	45,2 [29,0; 80,9]	<0,001
Эффективность, Δ (разница баллов)	11,0 [7,5; 15,5]	6,0 [4,0; 8,0]	0,000
Нет улучшения	6 (2,83)	4 (5,56)	0,280
Респондеры:			
25%	205 (96,70)	57 (79,17)	<0,001
50%	185 (87,26)	33 (45,83)	<0,001
75%	108 (50,94)	21 (29,17)	0,001

Примечание. В круглых скобках — показатель в процентах.

уровня, в группе больных, получавших тримебутин, достоверно превышало количество больных с аналогичным уменьшением интенсивности симптомов в группе сравнения (табл. 5).

Тримебутин в схемах лечения оказался достоверно более эффективным также в отношении уменьшения выраженности каждого симптома функционального расстройства в сравнении со схемами, в которые были включены спазмолитики, за исключением запора и нарушения консистенции кала (твердый кал): в отношении этих симптомов эффективность оказалась сравнимой с таковой спазмолитиков (табл. 6).

Пробиотики

Пробиотические препараты различного состава в комбинации с препаратами других групп были назначены 127 из 383 пациентов: 29 (22,3%) — с СФД, 20 (14,5%) — с СРК, 78 (60%) пациентам с сочетанием данных заболеваний.

Проводили сравнительную оценку эффективности схем лечения, включавших пробиотики, и схем, не содержащих пробиотические препараты. Установлено, что наличие пробиотика в схеме лечения приводит к достоверному уменьшению выраженности основных симптомов, характерных как для СФД, так и для СРК (по данным

Опросника «7×7»). При этом число пациентов, у которых к окончанию курса лечения удалось добиться уменьшения выраженности симптомов на 50%, было большим ($p=0,06$) в группе больных, получавших пробиотики, по сравнению с теми пациентами, в терапии которых пробиотических препаратов не было (табл. 7).

Обсуждение результатов исследования

Особого внимания заслуживает тот факт, что почти у ¼ (21,5%) больных, жалобы которых соответствуют «Римским критериям III» и у которых отсутствуют «симптомы тревоги», при проведении обследования согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника у взрослых» Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [9] и «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению функциональной диспепсии» Российской гастроэнтерологической ассоциации [12], клинический диагноз функционального расстройства был изменен на диагноз органического заболевания. Результаты проведенного исследования согласуются с данными, полученными A.L. Engsbro и соавт. [13],

Таблица 6

Сравнительная эффективность схем лечения с включением тримебутина или спазмолитиков у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ (СРК, СФД и сочетанием данных заболеваний) и влияние этих препаратов на основные симптомы функциональных расстройств, абс. число (%)

Симптомы	Тримебутин	Спазмолитики	p
Боли в эпигастральной области	119 (96,75)	22 (64,71)	<0,001
Жжение в эпигастральной области	103 (95,37)	15 (53,57)	<0,001
Ощущение переполнения	146 (87,43)	14 (36,84)	<0,001
Чувство раннего насыщения	105 (85,37)	19 (52,78)	<0,001
Боли в животе	119 (90,84)	26 (72,22)	0,003
Вздутие живота	158 (84,49)	29 (60,42)	<0,001
Запор	52 (49,06)	12 (40,00)	0,414
Диарея	20 (90,91)	3 (42,86)	0,018
Жидкий кал	62 (88,57)	14 (60,87)	0,003
Твердый кал	42 (62,69)	13 (86,67)	0,126

Таблица 7

Сравнительная эффективность схем лечения с включением пробиотика и без включения пробиотика

Показатель	Нет пробиотика в схеме лечения	Наличие пробиотика в схеме лечения	p
Эффективность, %	72,7 [50,0; 84,6]	72,4 [54,2; 91,7]	0,035
Эффективность, Δ (разница баллов)	9,0 [6,0; 14,0]	10,0 [7,0; 14,0]	0,210
Респондер 50%	200 (75,2)	107 (83,6)	0,060

Примечание. В круглых скобках — показатель в процентах.

и свидетельствуют о необходимости тщательного обследования пациента, а также подтверждают целесообразность применения Опросника «7×7». Установлено, что в условиях дефицита времени при назначении лечения врачи поликлиник чаще (в 52,7% случаев) ориентируются на жалобы, указанные пациентом при заполнении Опросника «7×7».

Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что часть врачей первичного звена не знакомы с указанными Рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, о чем свидетельствуют случаи (35%!) назначения неадекватного лечения даже при постановке правильного диагноза.

Регулятор моторики тримебутин — неселективный агонист периферических опиоидных μ -, κ - и δ -рецепторов [14, 15] — в некоторых публикациях позиционируется как агонист периферических μ - и κ -рецепторов, не проникающий через гематоэнцефалический барьер [16].

Все подтипы опиоидных рецепторов (μ , δ и κ) близки по строению. Опиоидный рецептор представляет собой интегрированную в клеточную мембрану полипептидную цепочку, которая пронизывает клеточную мембрану 7 раз. Трансмембранные участки ассоциированы с G-белками. NH_2 -терминаль и экстрацеллюлярные петли служат участками связывания агонистов и антагонистов. Однако для каждого рецептора участки рецептирования лигандов различны: в δ -рецепторах это третья экстрацеллюлярная петля, в μ -рецепторах — первая и третья экстрацеллюлярные петли, в κ -рецепторах — вторая экстрацеллюлярная петля и верхушка ТМ-4. С-терминаль и интрацеллюлярные петли имеют несколько участков для фосфорилирования с помощью протеинкиназ, регулируемых циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) и протеинкиназой C [17].

В ЖКТ человека периферические опиоидные рецепторы локализуются на всем его протяжении — от пищевода до толстой кишки [18]: опиоидные μ -рецепторы — на нейронах межмышечного и подслизистого нервных сплетений, а также на мембране иммунокомпетентных клеток собственной пластинки слизистой оболочки; опиоидные δ -рецепторы — на пресинаптической мембране варикозных нитей двигательных нервных окончаний мышечного слоя и слизистой оболочки, тела которых находятся в межмышечном и подслизистом сплетениях (к гладким мышцам не подходят отдельные нервные окончания. По всей длине разветвлений адренергических и холинергических нейронов располагаются утолщения, содержащие гранулы с медиатором. Таким образом, по ходу следования нервного волокна возбуждение передается на многие гладкомышечные клетки; клетки, лишен-

ные непосредственных контактов с варикозными нитями, активируются посредством распространения потенциала действия через нексусы из соседних клеток); опиоидные κ -рецепторы сгруппированы на нейронах межмышечного сплетения и, так же как опиоидные δ -рецепторы, в нейромышечных синапсах [19]. В отношении локализации опиоидных рецепторов непосредственно на мембране миоцитов в литературе приводятся противоречивые данные.

Опиоидные рецепторы оказывают влияние на проницаемость ионных каналов и активность клеточных ферментов посредством изменения структуры G-белков. G-белки (G proteins) — это семейство белков, функционирующих в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах и использующих в сигнальном механизме замену GDP на GTP. При активации рецептора меняется конфигурация связанного с ним G-белка, что приводит к осуществлению передачи сигнала посредством изменения активности аденилатциклазы, фосфолипазы C, кальциевых и калиевых каналов, а также метаболизма арахидоновой кислоты [17].

Взаимодействие опиоидных рецепторов с агонистами обеспечивает регуляцию моторики ЖКТ, поддержание транспорта жидкости и электролитов между эпителиальным слоем и просветом кишки, снижение висцеральной чувствительности путем изменения экспрессии основных нейротрансмиттеров энтеральной нервной системы, таких как ацетилхолин, субстанция P, нейрокинин A, АТФ, вазоактивный интестинальный пептид, серотонин, оксид азота, а также взаимодействия с глутаматными рецепторами задних рогов спинного мозга [20].

Вероятно, в связи с тем что стимуляция опиоидных рецепторов приводит к примерно равнозначному изменению экспрессии как возбуждающих, так и тормозных нейротрансмиттеров, результирующее действие такого влияния будет зависеть от исходной экспрессии и соотношения этих медиаторов и окажется модулирующим (спазмолитическим при исходном преобладании возбуждающих нейротрансмиттеров, и прокинетическим при исходном преобладании тормозных) [15, 21].

В том случае, если агонист опиоидных рецепторов не проникает через гематоэнцефалический барьер, он не оказывает центрального действия, влияя только на периферические рецепторы.

Тримебутин обеспечивает нормализацию моторики и снижение висцеральной чувствительности у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ. В Cochraine database of systematic reviews тримебутин характеризуется как эффективное

средство для купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК [22]. Результаты проведенного нами исследования подтверждают достаточно высокую эффективность препарата (76,5%).

Назначение пробиотиков для лечения функциональных расстройств ЖКТ представляется обоснованным с учетом участия в патогенезе данных заболеваний таких факторов, как изменение кишечного микробиома, нарушение проницаемости и наличие воспалительных изменений на всем протяжении ЖКТ [6].

Механизмами действия пробиотиков служат их влияние на качественный и количественный состав внутрипросветной микробиоты [23], снижение pH в просвете кишечника [24], синтез таких антибактериальных веществ, как бактериоцины и дефензины [25], поддержание барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки ЖКТ [26], модулирование местного и/или системного иммунного ответа [27], что в совокупности обеспечивает предотвращение колонизации макроорганизма патогенными микроорганизмами.

Штаммы, входящие в состав пробиотиков, адгезируются к эпителию, вызывая тем самым укрепление цитоскелета эпителиоцитов кишки (усиливаются экспрессия тропомиозина TM-5, синтез актина и окклюзина), снижение проницаемости (повышается фосфорилирование белка межклеточных соединений), повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3), стимуляцию синтеза и активацию рецептора эпителиального фактора роста (EGF), увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия [28].

Эффективность пробиотиков, доказанная в проведенном нами исследовании, согласуется с данными, приведенными в изученной нами литературе.

Таким образом, назначение как регуляторов моторики, так и пробиотиков пациентам с функциональными расстройствами ЖКТ патогенетически обосновано, а эффективность препаратов данных групп ожидаема.

Обращает на себя внимание достаточно редкое (0,9%) назначение психотропных препаратов пациентам с функциональными расстройствами. Хорошо известно, что психотропные средства

характеризуются разнообразием фармакологических эффектов, комплементарных патогенетическим механизмам функциональных гастроэнтерологических расстройств. Так, влияние на обратный захват моноаминов (серотонин и норадреналин) приводит к снижению висцеральной чувствительности [29]; холинолитическая активность таких агентов, как трициклические антидепрессанты или некоторые низкопотентные антипсихотические средства, определяет выраженную антиспастическую активность этих препаратов при СРК [30]; блокада периферических допаминовых рецепторов препаратами группы антипсихотических средств обуславливает прокинетиические эффекты, имеющие значение для пациентов с ФД [29]. Кроме того, высокая коморбидность психических расстройств в клинической картине СРК и ФД традиционно служит основанием для включения в протокол лечения этих состояний психотропных средств, способных воздействовать на симптомы расстройства настроения, тревожности и других поведенческих расстройств [31, 32]. В связи с этим необходимо обратить внимание на очень редкое использование данных средств в схемах лечения исследуемой нами популяции больных.

Выводы

Диагноз «функциональное расстройство» — диагноз исключения, который может быть установлен только после тщательного обследования пациента.

Опросник «7×7» объективно отражает наличие и интенсивность жалоб у пациентов с СФД, СРК и сочетанием данных заболеваний, что может оказать существенную помощь врачу в выборе адекватной терапии и последующей оценке ее эффективности в условиях дефицита времени.

Информированность врачей поликлинической практики о подходах к лечению пациентов с функциональными расстройствами недостаточна, в связи с чем требуется проведение дополнительных информационных мероприятий.

Включение в схемы терапии тримебутина и пробиотиков существенно повышает эффективность лечения пациентов с СФД, СРК и сочетанием данных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L. et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(2):162-9.
2. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21.
3. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:71-80.
4. Naphthali K., Koloski N., Walker M.M., Talley N.J. Women and functional dyspepsia. *Womens Health (Lond Engl)* 2016;12(2):241-50.

5. *Perveen I., Rahman M.M., Saha M. et al.* Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol* 2014;33(3):265-73.
6. *Talley N.J., Holtmann G., Walker M.M.* Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology. *J Gastroenterol* 2015;50(6):601-13.
7. *Lacy B.E., Talley N.J., Locke G.R., Bouras E.P., et al.* Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Alim Pharmacol Ther* 2012; 36(1):3-15.
8. *Sheng Liang Chen.* A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis* 2013; 14:623-5.
9. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 2014;24(2):92-101. [*Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K. et al.* Diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. *Ros zhurn gastroenterol, gepatol i koloproktol* 2014; 24(2):92-101].
10. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхард Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутов В.С.* Возможности применения опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 2016;3, в печати. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova Ye.A., Reykhard D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnautov V.S.* Potential of «7×7» questionnaire (7 symptoms in 7 days) for assessment of symptom development of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Ros zhurn gastroenterol, gepatol i koloproktol* 2016; 3, in press].
11. *Longstreth George F., Thompson W. Grant, Chey William D., Houghton Lesley A., Mearin Fermin, Spiller Robin C.* Functional Bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1490-1.
12. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 2012;22(3):80-92. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L. et al.* Diagnostics and treatment of the functional dyspepsia: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ros zhurn gastroenterol, gepatol i koloproktol* 2012; 22(3):80-92].
13. *Engsbro A.L., Begtrup L.M., Kjeldsen J. et al.* Patients suspected of irritable bowel syndrome — cross-sectional study exploring the sensitivity of Rome III criteria in primary care. *Am J Gastroenterol* 2013 Jun;108(6):972-80.
14. *Delvaux M., Wintage D.* Trimebutine: Mechanism of Action, Effects on Gastrointestinal Function and Clinical Results. *J Intern Med Res* 1997; 25:225-46.
15. *Тропская Н.С., Попова Т.С.* Механизм действия тримебутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. *Клин гастроэнтерол гепатол // Русское издание* 2008;1(4):1-4. [*Trop'skaya N.S., Popova T.S.* Mechanism of trimebutine affect in the functional gastrointestinal disorders. *Klin gastroenterol gepatol // Russian edition* 2008;1(4):1-4].
16. *Cenac N., Kastro M., Desomeaux C. et al.* A novel orally administered trimebutine compound (GIC-1001) is anti-nociceptive and features peripheral opioid agonistic activity and Hydrogen Sulphide-releasing capacity in mice. *Eur J Pain* 2016; 20(5):723-30.
17. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А.* Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. МЕДпресс-информ, 2013. 128 с. [*Ivashkin V.T., Poluektova E.A.* Functional gastrointestinal disorders. Medpress-inform, 2013. - 128 p.]
18. *James J. Galligan, Hamid I. Akbarali.* Molecular Physiology of Enteric Opioid Receptors. *Am J Gastroenterol* 2014; 2(1):17-21.
19. *Sternini C., Patierno S., Selmer I.S., Kirchgessner A.* The opioid system in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 (Suppl 2):3-16.
20. *Sobczak M., Salaga M., Storr M.A., Fichna J.* Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: current concepts and future perspectives. *J Gastroenterol* 2014;49(1):24-45.
21. *Anthony J. Lembo, M.D., Brian E. Lacy, M.D., Ph.D., Marc J. Zuckerman, M.D., Ron Schey, M.D., Leonard S. Dove, Ph.D., David A. Andrae, Ph.D., J. Michael Davenport, Ph.D., Gail McIntyre, Ph.D., Rocio Lopez, Ph.D., Lisa Turner, R.Ph., Paul S. Covington, M.D.* Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med* 2016; 374:242-53.
22. *Ruepert L., Quartero A.O. et al.* Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome The Cochrane database of systematic reviews, 2011, № 8, с. CD003460, 2011.
23. *Lee B.J., Bak Y.T.* Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:252-66.
24. *Daoud H. Hani B.* Lactic Acid Bacteria as Probiotics: Characteristics, Selection Criteria and Role in Immunomodulation of Human GI Mucosal Barrier. Croatia: Marcelino, Kongo; 2013. P. 197-216.
25. *Hemarajata P., Versalovic J.* Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Ther Adv Gastroenterol* 2013; 6(1):39-51.
26. *Moraes-Filho J.P., Quigley E.M.* The intestinal microbiota and the role of probiotics in irritable bowel syndrome: a review. *Arq Gastroenterol* 2015;52(4):331-8.
27. *Hemaiswarya S., Raja R., Ravikumar R., Carvalho I.S.* Mechanism of action of probiotics. *Braz Arch Biol Technol* 2013; 56(1) Curitiba.
28. *Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O.* The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Clin Med Res* 2015; 3(2):18-23.
29. *Dekel R., Drossman D.A., Sperber A.D.* The use of psychotropic drugs in irritable bowel syndrome. *Exp Opin Invest Drugs* 2013;22(3):329-39.
30. *Xie C., Tang Y., Yu T., et al.* Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0127815.
31. *Enck P., Aziz Q., Barbara G., Farmer A.D., et al.* Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:16014
32. *Drossman D.A.* Treatment of residual inflammatory bowel disease symptoms with low-dose tricyclic antidepressants: why not? Treatment of residual inflammatory bowel disease symptoms with low-dose tricyclic antidepressants: why not? *J Clin Gastroenterol* 2014;48(5):390-2.

Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля

М.В. Маевская¹, И.Г. Бакулин², А.А. Чирков²,
Е.О. Люсина¹, В.Д. Луньков¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы

Alcohol abuse in gastroenterological patients

M.V. Mayevskaya¹, I.G. Bakulin², A.A. Chirkov², Ye.O. Lyusina¹, V.D. Lun'kov¹

¹ 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, Moscow, Russian Federation

² Federal government-financed healthcare institution «Moscow clinical scientific and practical center», Moscow healthcare department

Цель исследования. Оценить роль злоупотребления алкоголем у пациентов гастроэнтерологического профиля.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 345 пациентов с различными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта. Среди них мужчин было 162 (46,9%), женщин 183 (53,1%), средний возраст 43,18±13,04 года. Всем больным предлагали самостоятельно заполнить два опросника: AUDIT-C и CAGE. Анализировались пол, возраст, диагноз, предпочтения в выборе специалиста. Анкетирование врачей проводилось с целью оценки личного опыта взаимодействия с больными. Респондентам было предложено ответить на ряд вопросов, касающихся частоты использования в повседневной практике опросников AUDIT и CAGE, проведения психологической поддержки пациента, опыта использования специфических противоалкогольных препаратов и взаимодействия с наркологами, удовлетворенности собственными знаниями и потребности в дополнительных навыках диагностики и лечения алкоголизма.

Результаты. Из числа 345 опрошенных пациентов положительно на опросник AUDIT-C ответило 49,8%,

Aim of investigation. To estimate the role of alcohol abuse in gastroenterological patients.

Material and methods. Overall 345 patients with various gastrointestinal diseases were enrolled in the study. Of all patients 162 (46,9%) were males, 183 (53,1%) were females, mean age was 43,18±13,04 years. Patients underwent inquiry by two questionnaires independently: AUDIT-C and CAGE. Gender, age, diagnosis and preferences in the choice of medical specialist were analyzed. Inquiry of doctors was carried out to assess personal experience of interaction with patients. Respondents were proposed to answer a set of questions, concerning frequency of routine application of AUDIT and CAGE questionnaires, carrying out of psychological support of the patient, experience of specific antialcoholic agent prescription in daily practice and interaction with narcologist doctors, satisfaction by obtained knowledge and craving for additional skills of diagnosis and treatment of alcoholism.

Results. Of all 345 interrogated patients 49,8% were positive according to AUDIT-C and 45,3% — CAGE questionnaire. Thirty-two percent of patients had liver cirrhosis of toxic and viral etiology, 18% had chronic toxic and viral hepatitis, 11% — non-alcoholic fatty

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, chief research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Поступила 04.04.16
Received 04.04.16

на опросник CAGE — 45,3%. Больные циррозом печени токсической и вирусной этиологии составили 32%, хронические токсические и вирусные гепатиты наблюдались у 18%, неалкогольная жировая болезнь печени и различные заболевания желчного пузыря — у 11% соответственно, хронический панкреатит и хронический гастрит — по 6%, синдром раздраженной кишки и гастроэзофагельная рефлюксная болезнь — по 4%, первичный билиарный цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — по 2%.

По мнению врачей, выраженная связь между употреблением алкоголя и возникновением заболевания имела у 22,2% мужчин и 8,7% женщин. Чувствительность и специфичность опросников AUDIT-C и CAGE составила 66 и 91,4% соответственно, точность — 86,2%, коэффициент согласованности (Кappa) — 0,567 (средняя связь). Среди пациентов, злоупотребляющих алкоголем, только 16,5% обратились бы к лечащему врачу и 10,4% — к наркологу, 8,5% не считают потребление ими спиртных напитков проблемным, а 64,4% полагают, что могут справиться со своей проблемой самостоятельно.

Анкетирование врачей показало, что лишь 35% постоянно или часто используют в своей работе AUDIT-C и CAGE, 25% назначают специфические противополиальные препараты и 15% самостоятельно инициируют противополиальную терапию. Однако 65% активно расспрашивают обследуемых о потреблении алкоголя, а 80% постоянно оказывают пациентам психологическую поддержку. Несмотря на это, только 10% опрошенных врачей полностью удовлетворены своим взаимодействием с пациентом, а каждый четвертый признал, что ему не хватает знаний и навыков по диагностике и лечению алкоголизма. Более половины (60%) врачей хотели бы получить дополнительные знания в этой области. Около 50% врачей рекомендуют своим пациентам обратиться к наркологу и лишь у 25% есть хорошо налаженный контакт с ними.

Заключение. Необходимо создание наблюдательной программы для пациентов с проблемным потреблением алкоголя при участии профессиональных сообществ врачей-интернистов и наркологов. Врачи-интернисты должны использовать в своей работе скрининговые опросники AUDIT-C и CAGE, мотивировать пациентов на сокращение или отказ от приема спиртных напитков, активно наблюдать и оказывать поддержку больным с проблемным потреблением алкоголя, инициировать противополиальную терапию в содружестве с врачами-наркологами, что позволит улучшить прогноз и снизить летальность от заболеваний, связанных с злоупотреблением алкоголем.

Ключевые слова: алкоголизм, эпидемиология, гастроэнтерология, мотивационное интервью, налмефен.

liver disease and various biliary diseases respectively, chronic pancreatitis and chronic gastritis subgroups represented 6% of all patients each, irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux disease — 4% each, primary biliary cirrhosis, hepatocellular carcinoma, stomach and duodenal peptic ulcer disease — 2%. According to doctors opinion strong correlation between alcohol consumption and disease development was present in 22,2% of men and 8,7% of women. Sensitivity and specificity of questionnaires of AUDIT-C and CAGE was 66 and 91,4%, respectively, diagnostic accuracy — 86,2%, coherence coefficient (Kappa) — 0,567 (medium correlation). Of all patients with alcohol abuse, only 16,5% would refer to attending physician and 10,4% — to narcologist, 8,5% did not consider alcohol consumption as a problem, and 64,4% of them believe that they can cope with the problem on their own.

Questioning of doctors indicated that only 35% of them constantly or frequently utilize AUDIT-C and CAGE questionnaires, 25% prescribed specific anti-alcoholic agents and 15% independently initiate anti-alcoholic therapy. However, 65% of physicians actively inquire patients for consumption, and 80% — constantly provide psychological support to patients. Despite that, only 10% of the interrogated doctors were completely satisfied by communication to the patient, and every fourth recognized lack of knowledge and skills in diagnosis and treatment of alcohol abuse. Over a half (60%) of doctors would like to gain additional knowledge in this field. About 50% of doctors recommended patients to address narcologist and only 25% have established contact to them.

Conclusion. Development of the follow-up program is required for patients with alcohol consumption issues assisted by professional communities of internist and narcologist doctors. Physicians need to apply screening questionnaires of AUDIT-C and CAGE in their activity, encourage patients to decrease or completely stop alcohol intake, monitor and provide support to patients with alcohol abuse, initiate anti-alcoholic therapy in the cooperation with narcologists that will improve prognosis and decrease mortality from alcohol-related diseases.

Key words: alcoholism, epidemiology, gastroenterology, motivational interview, nalmeфene.

Для цитирования: Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О., Луньков В.Д. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):24-35

For citation: Mayevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A., Lyusina Ye.O., Lun'kov V.D. Alcohol abuse in gastroenterological patients. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):24-35

Последствия пагубного употребления алкоголя вносят существенный вклад в смертность населения Российской Федерации. Особенно остро эта проблема стоит в области гастроэнтерологии. По данным главного внештатного гастроэнтеролога Министерства здравоохранения РФ, академика В.Т. Ивашкина, за первое полугодие 2015 г. в 20 регионах страны увеличилась смертность от заболеваний органов пищеварения. Данный факт послужил основанием для анализа сложившейся ситуации, результаты которого обсуждались на объединенном заседании профильной комиссии Минздрава и главных гастроэнтерологов субъектов РФ в рамках XXI Российской гастроэнтерологической недели (12–15 октября 2015 г., Москва, Россия). Было показано, что причинами смерти от заболеваний органов пищеварения в 50–80% случаев послужили циррозы печени, преимущественно алкогольной и вирусной этиологии. Главный гастроэнтеролог г. Москвы профессор И.Г. Бакулин привел показатели деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения г. Москвы за 2014 г., согласно которым число госпитализаций по поводу цирроза печени составило 5367 случаев, умерло за указанный период от цирроза печени 2039 человек, при этом алкогольные циррозы составили 50%.

Другая часть проблемы — наркологический аспект пагубного последствия злоупотребления алкоголем. В 2014 г. согласно аналитической справке НИИ наркологии (филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России) впервые в жизни обратились за наркологической помощью 109 149 больных алкоголизмом (включая алкогольные психозы). Еще 94 199 человек зарегистрированы наркологическими учреждениями с диагнозом «пагубное (с вредными последствиями) употребление алкоголя». Всего впервые в жизни обратились за наркологической помощью по поводу алкогольных расстройств 203 348 пациентов, или 139,2 на 100 тыс. населения.

Показатель первичной заболеваемости алкоголизмом составил 74,7 на 100 тыс. населения (в 2013 г. — 78,2 на 100 тыс.), т. е. произошло снижение на 4,5%. Число больных алкогольными психозами с впервые в жизни установленным диагнозом уменьшилось с 33 483 до 32 056 человек. Первичная заболеваемость алкогольными психозами в РФ снизилась с 23,3 больных на 100 тыс. населения в 2013 г. до 21,9 на 100 тыс. в 2014 г. (т. е. на 6%). Следует отметить, что в течение последних 10 лет наметилась отчетливая тенденция к снижению данного показателя — в сравнении с 2004 г. (53,9) он уменьшился в 2,5 раза, однако по-прежнему в 2 раза превышает уровень 1991 г., когда отмечался самый низкий показатель

алкогольных психозов за последние 20 лет — 10,6 на 100 тыс. населения.

Вклад в высокую смертность от вредных последствий алкоголизации населения вносит присущий России стиль употребления крепких алкогольных напитков в отличие от большинства европейских средиземноморских стран, что усугубляет «повреждающий потенциал» алкоголя. В последние годы государством принимаются активные меры по ограничению продажи алкоголя, сокращению его потребления и соответственно уменьшению пагубного воздействия. Но высокая смертность от ассоциированных со злоупотреблением алкоголем проблем сохраняется, что наносит большой экономический ущерб.

Данная проблема не является исключительной для России. По оценкам ВОЗ, в 2012 г. в результате вредного употребления алкоголя в мире зафиксировано около 3,3 млн смертельных случаев, что составляет 5,9% от общей смертности. Злоупотребление спиртными напитками является причиной более чем 200 различных заболеваний и травм. Заболевания органов пищеварения занимают третье место в структуре смертности (16,2%), обусловленной употреблением алкоголя. Вклад указанных заболеваний в общее «бремя болезней», связанное с употреблением алкоголя, выраженное в показателе DALY (*disability-adjusted life year*), составляет 13,6% [1].

Цель настоящего исследования состояла в оценке роли злоупотребления алкоголем у пациентов гастроэнтерологического профиля.

Задачи исследования:

- выявить частоту злоупотребления алкоголем у названных больных;
- оценить опыт взаимодействия врачей-интернистов с пациентами, у которых соматическое заболевание вызвано/обостряется вследствие пагубного употребления алкоголя;
- установить удовлетворенность врачей-интернистов собственными знаниями и навыками выявления и диагностики алкогольной зависимости;
- оценить практику использования ими специфических противоалкогольных препаратов;
- оценить удовлетворенность взаимодействием с пациентами, страдающими алкогольной патологией;
- выявить частоту использования врачами в повседневной практике опросников AUDIT и CAGE, предназначенных для скрининга алкогольной зависимости/пагубного употребления алкоголя [2, 3];
- определить частоту проведения мотивационных бесед и психологической поддержки пациентам, злоупотребляющим алкоголем, со стороны врачей-интернистов;
- оценить опыт взаимодействия врачей-интернистов с наркологами.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 345 пациентов — 162 (46,9%) мужчин и 183 (53,1%) женщин с различными заболеваниями органов пищеварения, которые добровольно и анонимно заполняли предложенные им анкеты (приложение 1 и 2). Средний возраст больных составил $43,18 \pm 13,04$ года. На момент проведения исследования 182 (52,7%) пациента находились в стационаре, 163 (47,3%) лечились амбулаторно. Среди опрошиваемых врачей тринадцать гастроэнтерологов работали в стационаре, пятеро в поликлинике, а двое совмещают работу в стационаре и поликлинике. Исследование проводилось на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко под руководством академика РАН В.Т. Ивашкина и на базе ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы под руководством профессора, доктора медицинских наук И.Г. Бакулина.

После получения информированного согласия всем больным предлагали самостоятельно заполнить два опросника — краткую версию шкалы AUDIT — AUDIT-C и CAGE (см. приложение 2) [3, 4].

Суммарно максимальное количество баллов по опроснику AUDIT-C — 12. В зависимости от количества набранных баллов производят интерпретацию шкалы AUDIT-C: 0 баллов — отсутствие потребления алкоголя, ≥ 4 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин — тест положительный.

Опросник CAGE является одним из хорошо апробированных в мире и достаточно информативных тестов. Он позволяет заподозрить у пациента алкогольную зависимость. Тест прост для заполнения больными, легко и быстро оценивается врачом и поэтому имеет преимущества по сравнению с другими тестами аналогичного назначения.

Оценка теста CAGE:

- положительный ответ на **один** из четырех вопросов не дает оснований для конкретных выводов;
- положительные ответы на **два** вопроса свидетельствуют об эпизодическом употреблении спиртных напитков (эпизодическое пьянство);
- положительные ответы на **три** вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя (бытовое пьянство);
- положительные ответы на все **четыре** вопроса указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию алкогольной зависимости. В этом случае необходимо предпринять меры для коррекции сложившейся ситуации или, возможно, обратиться к специалисту. Тест считался положительным при наличии двух и более положительных ответов (см. приложение 2).

Карта пациента включала пол, возраст и диагноз соматического заболевания (указывался врачом после заполнения анкеты), а также вопрос о предпочтении больного в выборе специалиста для возможной консультации в случае наличия проблем с алкоголем.

Отдельный раздел исследования содержал вопросы, относящиеся к врачам-гастроэнтерологам (приложение 3). Они касались личного опыта взаимодействия с пациентами, чье соматическое заболевание вызвано/обостряется вследствие пагубного употребления алкоголя, удовлетворенности собственными знаниями и навыками диагностики алкогольной зависимости, опыта использования специфических противоалкогольных препаратов в своей практике, удовлетворенности взаимодействием с больными, страдающими алкогольной патологией. По 10-балльной шкале оценивались активность расспроса пациента о потреблении алкоголя, использование в повседневной практике опросников AUDIT-C и CAGE, частота проведения мотивационных бесед и психологической поддержки, частота самостоятельного использования противоалкогольной терапии, удовлетворенность своими знаниями и навыками по выявлению проблемного потребления спиртных напитков, взаимодействие с наркологами, желание получать дополнительные знания по диагностике и терапии алкоголизма.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «SPSS», Ver. 20.0. Проверка результатов наблюдений на нормальность распределения выполнена с применением одновыборочного критерия Колмогорова—Смирнова. Результаты обработки качественных данных представлены в виде таблицы частот. В качестве описательных статистик для количественных данных в случае их нормального распределения приведены среднее значение и среднеквадратичное отклонение, в случае ненормального распределения — медиана и *межквартильный интервал* (МКИ).

Для сравнения ненормально распределенных переменных между двумя независимыми группами применен U-критерий Манна—Уитни.

Расчет показателей валидности теста осуществлялся с помощью таблицы сопряженности, при этом в качестве эталонного метода было выбрано мнение врача, проводившего лечение пациента. Валидность шкал AUDIT-C и CAGE определяли по следующим критериям: чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов тестов, диагностическая точность. Для оценки согласованности результатов шкалы AUDIT-C или CAGE и мнения врача рассчитывали каппу Коэна. Интерпретацию значений коэффициента согласованности каппы Коэна осуществляли в соответствии со шкалой для оценки значений каппа,

разработанной Altman. Уровень статистической значимости считали равным при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди 345 больных гастроэнтерологических стационаров и поликлиник г. Москвы, принявших участие в исследовании, положительно (≥ 4 баллов) на тест AUDIT-C ответили 49,8% опрошенных, т.е. каждый второй пациент злоупотребляет алкоголем. Среди них было 19,7% женщин и 30,1% мужчин трудоспособного возраста, средний возраст $43,18 \pm 13,04$ года (рис. 1). Каждый третий мужчина (32,7%) положительно ответил на два и более вопросов теста CAGE, т.е. характер употребления спиртных напитков соответствует эпизодическому, бытовому пьянству или носит черты алкогольной зависимости. Женщин со схожим характером потребления существенно меньше — 12,6% (рис. 2).

Если проследить «соматический профиль» гастроэнтерологических больных, злоупотребляющих алкоголем (рис. 3), то оказывается, что абсолютное большинство составляют пациенты с циррозами печени (алкогольный — 15%, сочетанный — 15%, вирусный — 2%), второе место занимают хронические гепатиты (алкогольный — 12%, сочетанный — 6%), третье место разделили *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) и болезни желчного пузыря — по 11% соответственно, четвертое место — хронический панкреатит и хронический гастрит — по 6%, пятое место — *синдром раздраженной кишки* (СРК) и *гастроэзофагеаль-*

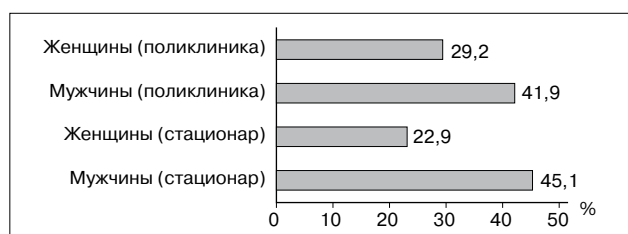


Рис. 1. Положительные ответы на опросник AUDIT-C, %

Fig. 1. Positive responses to AUDIT-C questionnaire, %

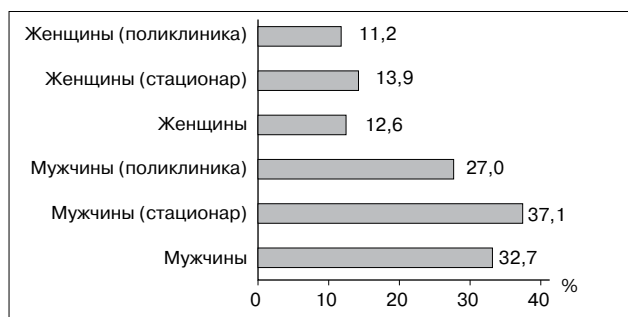


Рис. 2. Положительные ответы на опросник CAGE, %

Fig. 2. Positive responses to CAGE questionnaire, %

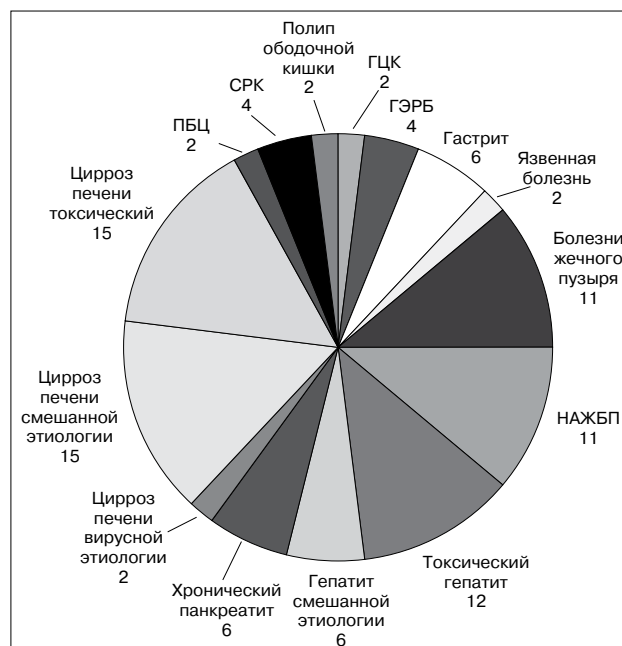


Рис. 3. Диагнозы пациентов с положительными результатами опросников AUDIT-C и CAGE, %
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ПБЦ — первичный билиарный цирроз; СРК — синдром раздраженной кишки; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

Fig. 3. Diagnoses of patients positive by AUDIT-C and CAGE questionnaires, %

HCC — hepatocellular carcinoma; GERD — gastroesophageal reflux disease; PBC — primary biliary cirrhosis; IBS — irritable bowel syndrome; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

ная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — по 4% и на шестом месте (по 2%) — прочие заболевания: первичный билиарный цирроз печени, *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

В амбулаторном звене преобладали пациенты с хроническим гепатитом (17% — алкогольный и 4% — сочетанный), болезнями желчного пузыря и НАЖБП — по 17%, на цирроз печени приходилось 9%, язвенную болезнь, хронический панкреатит, ГЭРБ по 8%, ГЦК и СРК по 4%.

Интересным моментом в исследовании было изучение мнения врачей относительно связи между возникновением или прогрессированием заболевания у конкретного пациента и возможным злоупотреблением алкоголем. По мнению врачей, выраженная связь наблюдалась у 22,2% мужчин и 8,7% женщин, средняя — у 12,3% мужчин и 6% женщин. В основном это были пациенты с циррозом печени (25% — алкогольный, 18% — сочетанный, 2% — вирусный). В поликлинике среди лиц, которые, на взгляд врачей, злоупотребляют алкоголем преобладают пациенты с циррозом печени алкогольной этиологии — 25%.

Проводя сравнительный анализ между результатами опроса по AUDIT-C и CAGE, с одной

Показатель	AUDIT	CAGE	AUDIT+CAGE
Se, %	63,86	56,63	66,04
Sp, %	71,92	89,30	91,4
Acc, %	73,8	81,4	86,2
LR ⁺	3,6	4,68	7,63
LR ⁻	0,48	0,49	—
Kappa	0,363	0,475	0,567

Рис. 4. Характеристики диагностической значимости шкал AUDIT-C и CAGE

Se — чувствительность, Sp — специфичность, Acc — точность, LR⁺ — отношение правдоподобия для положительного результата теста, LR⁻ — отношение правдоподобия для отрицательного результата теста, Kappa — коэффициент согласованности

Fig. 4. Diagnostic value of AUDIT-C and CAGE scales: Se — sensitivity, Sp — specificity, Acc — accuracy, LR⁺ — positive likelihood ratio, LR⁻ — negative likelihood ratio, Kappa — agreement coefficient

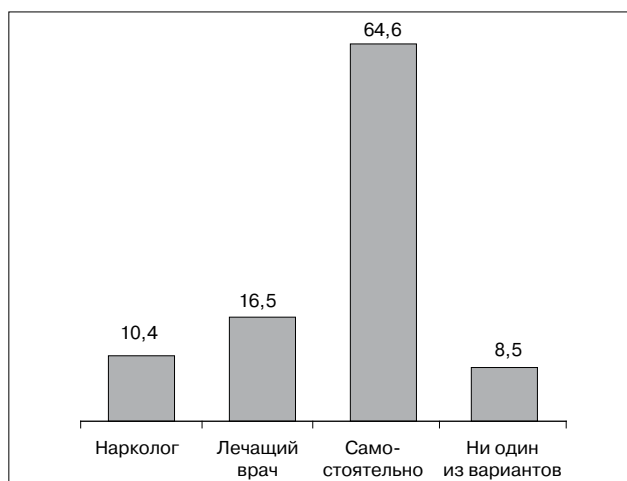


Рис. 5. Предпочтения пациентов в выборе врача, %
Fig. 5. Patients' preferences in the choice of a doctor, %

стороны, и условно принятым «золотым стандартом» — мнением врачей, с другой стороны, оказалось, что совокупная чувствительность и специфичность указанных опросников составила 66 и 91,4% соответственно, точность — 86,2%, коэффициент согласованности (Каппа) — 0,567 (средняя связь) — рис. 4.

Доля пациентов, признающих связь между своим состоянием и злоупотреблением алкоголем, угрожающе мала — 27%. Из них 16,5% обратились бы к лечащему врачу, а 10,4% воспользовались бы помощью нарколога (рис. 5). Больше половины больных (64,6%) полагают, что могут справиться со своей проблемой самостоятельно, а 8,5% злоупотребляющих алкоголем пациентов не считают потребление ими спиртных напитков проблемным. Медиана суммы баллов по шкале AUDIT-C и CAGE между группами лиц, которые обратились бы за медицинской помощью и которые «справились бы самостоятельно», статисти-

чески значимо не различалась (критерий Манна—Уитни; $p > 0,05$ для всех сравнений). Сумма баллов по шкале AUDIT-C и CAGE не коррелирует с обращаемостью за медицинской помощью.

Другая сторона проблемы — это отношение врачей к рассматриваемому вопросу. Лишь 10% опрошенных врачей полностью удовлетворены своим взаимодействием с пациентом, подавляющее большинство (80%) — удовлетворены частично. Несмотря на то, что по данным опроса большинство врачей уверяют, что оказывают психологическую поддержку больным, проводя консультации и мотивируя к изменению ситуации с алкоголем, только 65% из них активно расспрашивают своих пациентов о потреблении спиртных напитков и лишь 35% постоянно или часто используют в своей работе AUDIT-C и CAGE.

Каждый четвертый врач хотел бы спрашивать об алкоголе чаще, но ему не хватает знаний и навыков. Около 60% врачей желали бы получать дополнительные знания по диагностике и терапии злоупотребления алкоголем.

Проведенный опрос показал, что 75% врачей не назначают специфические противоалкогольные препараты, 85% не инициируют противоалкогольную терапию самостоятельно. Около половины рекомендуют обращаться к наркологу и только у 25% есть хорошо налаженные контакты с ними.

Обсуждение результатов исследования

В процессе исследования подтверждены известные ранее сведения о наибольшей распространенности пагубного потребления алкоголя среди людей трудоспособного возраста [5, 6]. Данные другого исследования российских специалистов с дизайном случай—контроль, базирующиеся на ретроспективном анализе 48 557 смертельных исходов среди взрослого населения (опубликованы в журнале «Lancet» в 2009 г.), показали, что основными причинами смерти у сильно пьющих людей достоверно чаще, чем в популяции, являлись рак верхних отделов дыхательной и пищеварительной систем (относительный риск — 3,48, 95% доверительный интервал 2,84–4,27) и рак печени (относительный риск — 2,11, 95% доверительный интервал 1,64–2,70). Относительный риск поражения печени и поджелудочной железы был выше 6: соответственно 6,21, 95% ДИ 5,16–7,47 и 6,69, 95% ДИ 4,98–9,00. Возраст умерших колебался между 15–54 годами, что, несомненно, влияет и на рождаемость, и на трудоспособность населения промышленных городов [6, 7].

Анализ еще одного исследования, выполненного в Москве в 2012 г. с включением 5000 участников, считающих себя здоровыми, показал, что огромному числу (75,64% популяционной выборки) следует уменьшить количество потребляемого

алкоголя, а 9,8% из них злоупотребляют спиртными напитками или имеют зависимость. В данном исследовании с использованием скрининговых тестов изучалась также распространенность диффузных заболеваний печени, при этом алкогольная болезнь печени составила 6,9%. Также установлено, что употребление алкоголя в опасных количествах (более 2 баллов в опроснике CAGE, более 16 баллов в опроснике AUDIT) — независимый фактор риска повреждения печени [8].

По оценкам ВОЗ, в 2012 г. в результате вредного употребления алкоголя в мире зафиксировано около 3,3 млн смертельных случаев, что составляет 5,9% от общей смертности. Заболевания органов пищеварения занимают третье место — 16,2% в структуре смертности, связанной с употреблением алкоголя [1].

Согласно результатам настоящего исследования, среди пациентов гастроэнтерологических поликлиник и стационаров г. Москвы каждый второй злоупотребляет алкогольными напитками (AUDIT-C — более 4 баллов, CAGE — более 2 баллов). В 2011 г. в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе г. Санкт-Петербурга был проведен анализ патологии внутренних органов у поступающих туда больных. Оказалось, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем и психоактивными веществами, определялись лабораторные маркеры поражения печени [9].

В 2015 г. в 6 странах Европы проведено исследование с участием 13003 пациентов, целью которого было изучение распознаваемости алкогольной зависимости врачами общей практики. Анализ проводился в сравнении со Сводным международным диагностическим интервью (CIDI), разработанным ВОЗ. Установлено, что по сравнению с CIDI врачи общей практики выявили больше пациентов с алкогольной зависимостью, причем отличался и «соматический профиль» больных — преобладали лица с более тяжелыми формами заболеваний [10]. В нашем исследовании также проводилась оценка чувствительности и специфичности широко используемых опросников CAGE и AUDIT по отношению к мнению врачей. Полученные данные свидетельствуют о высокой специфичности, но недостаточной чувствительности названных опросников. Это говорит о том, что успех в постановке диагноза и вероятность обнаружения проблемного потребления алкоголя зависят не только от использования существующих опросников, но и от умений врача — его клинического мышления и искусства сбора анамнеза.

В исследовании MEDI-Q «Мнение практикующих врачей», проведенном в 2011 г. среди 2393 врачей пяти специальностей (терапевты, кардиологи, неврологи, гастроэнтерологи, пульмонологи), было предложено ответить на ряд вопросов, позволивших узнать их точку зрения относительно влияния злоупотребления алкоголем на разви-

тие соматических заболеваний. В первую очередь, врачи отмечают воздействие на заболевания желудочно-кишечного тракта и психические расстройства. Так, более 70% респондентов указывают на очень сильную связь злоупотребления алкоголем с заболеваниями поджелудочной железы и печени, в меньшей степени, но также достаточно сильную с кардиологическими и неврологическими заболеваниями. Более 60% опрошенных врачей отметили существенную связь с развитием полинейропатии, психозов и энцефалопатии [11].

В ходе всероссийского исследования «Health-Index», проведенного в 2011 г. и охватившего более 6400 респондентов старше 16 лет в 51 городе России, умеренное употребление спиртных напитков опрошенные называют одним из основных принципов здорового образа жизни, которого они придерживаются или стремятся придерживаться: 54% респондентов сказали, что соблюдают этот принцип постоянно, 17% — время от времени, еще 18% — не придерживаются, но признают необходимость соблюдения и только 11% не считают его важным [12].

По данным ряда зарубежных авторов, большинство обратившихся за медицинской помощью либо не в состоянии, либо не хотят придерживаться полной абстиненции, что требует от врача проведения определенной работы в этом направлении совместно с пациентом [13].

Вероятно, причины, лежащие в основе такой угрожающе низкой доли лиц, признающих связь между своими соматическими проблемами и употреблением алкоголя, а также нежеланием воспользоваться помощью специалиста, объясняются сложившимися в течение долгого времени стереотипами в обществе, в том числе в профессиональной когорте врачей.

Проведенный среди врачей опрос показал, что 35% не расспрашивают своих пациентов о потреблении алкогольных напитков, 65% пренебрегают использованием опросников AUDIT и CAGE. Возможной причиной такого результата, помимо часто обозначаемого дефицита времени, может являться неосведомленность врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов о современных тенденциях комплексного подхода к терапии данной категории больных. Около 80% врачей заявили, что постоянно оказывают психологическую поддержку, проводя консультации и мотивируя пациентов к изменению ситуации с алкоголем. Однако необходимо напомнить, что в анкетировании принимали участие преимущественно врачи двухпрофильных гастроэнтерологических стационаров, хорошо осведомленные о подходе к терапии указанных пациентов. Не секрет, что в типичном случае врачи-интернисты стараются избегать контакта с алкоголиками, которые обращаются к ним за медицинской помощью. Типичный совет, который дает врач-интернист такому больному — бро-

сидеть пить, абсолютно не думая о том, каким образом этот совет может быть выполнен. Следствием служит отсутствие доверия между врачом и пациентом, что всегда будет мешать достижению положительного результата лечения [6].

Одной из основных причин низкой удовлетворенности врачей и скептического настроя больных, злоупотребляющих алкоголем, является отсутствие в настоящее время прочного взаимодействия между врачами-интернистами, психиатрами и наркологами, отсутствие единого алгоритма обследования, лечения и постгоспитального наблюдения пациента с целью поддержания длительной ремиссии заболевания.

Врачи-интернисты прежде всего сосредоточены на диагностике и устранении соматической проблемы и редко назначают или инициируют противополигическую терапию, при этом половина из них рекомендует обратиться к наркологам, но только 25% называют конкретное учреждение и врача. В России с сентября 2015 г. одобрен первый препарат для сокращения потребления алкоголя — Налмефен (Селинкро), эффективность и безопасность которого были исследованы почти у 2000 пациентов в 19 странах Европы. Эффективность препарата доказана в тех случаях, когда больные принимали от 40 (женщины) до 60 (мужчины) граммов этанола в день. Основная цель применения налмефена — ограничение количества принимаемого алкоголя и уменьшение ассоциированного с этим вреда [6].

Результаты микроаналитического моделирования показали, что риски развития цирроза печени, панкреатита значительно меняются в зависимости от числа *дней тяжелого пьянства* (ДТП) и *общего потребления алкоголя* (ОПА) в течение месяца среди пациентов с алкогольной зависимостью. С помощью математической модели было установлено, что доказанное в плацебоконтролируемых исследованиях сокращение ДТП на 20 суток в год при лечении налмефеном приводит к клинически достоверному уменьшению количества серьезных заболеваний в расчете на 100 тыс. пациентов в год. Снижение ОПА на 3000 г/год благодаря применению налмефена также позволит предотвратить значимое число случаев заболевания [14]. При серьезной зависимости рекомендуется ежедневный прием селинкро (18 мг/сут.) трехмесячными или полугодовыми курсами с целью стабильной модуляции опиоидной системы, с последующим переходом к приему препарата по потребности (в дни повышенного риска и возможного употребления алкоголя).

Правильная мотивация пациента врачом чрезвычайно актуальна для тех, кто принимает алкоголь в рискованных дозах. Для этого существуют специально разработанные методики — мотивационные интервью, в частности методика кратких интервенций (brief intervention), суть кото-

рой состоит в мотивации больного к изменению поведения, связанного с употреблением алкоголя. В мотивационном интервью используются определенные приемы: эмпатия, рефлексивное слушание (заключается в ведении тематически направленного диалога между психологом и пациентом с целью получения сведений от последнего), следование за сопротивлением, учет актуальных потребностей и актуальной готовности к изменениям, постановка конкретных задач с определением конкретных действий.

Методика кратких мотивационных интервенций или мотивационных интервью была создана не так давно, в ее основу легли большие достижения в изучении поведения человека в течение последних десятилетий. Впервые она описана W. Miller в 1993 г. с учетом его собственного опыта лечения больных с алкогольной зависимостью. Техника мотивационного интервью базируется на исследовании и разрешении амбивалентности, присущей каждому человеку. Она помогает справиться с алкогольной проблемой на любой стадии, дает возможность мотивировать пациента в том числе и к лечению алкогольной зависимости, приему лекарственных препаратов. Овладеть техникой мотивационных интервью может каждый желающий работник здравоохранения.

Предложения по решению проблемы

Внутренние болезни служат причиной смертельного исхода почти у половины (47,7%) пациентов, злоупотребляющих алкоголем [5]. В связи с этим особенно важная роль в диагностике и помощи таким пациентам отводится врачам-интернистам — кардиологам, неврологам, гастроэнтерологам и т. д. Во всех международных и российских рекомендациях по лечению алкогольной болезни печени подчеркивается роль мотивационной психологической поддержки больных алкоголизмом [15]. Между тем врачи-интернисты крайне редко пользуются принципами мотивационного интервьюирования в работе с пациентами, концентрируя внимание на сопутствующей соматической патологии при назначении патогенетического и симптоматического лечения. Выбор же тактики специфической противополигической терапии и диагностика сопутствующих психических расстройств, а также лечение острых алкогольно-индуцируемых состояний осуществляются врачами-наркологами. Результатом этого являются высокая частота рецидивов алкогольной интоксикации и низкая приверженность к абстиненции, утяжеляющие прогноз пациента.

Возможным выходом из сложившейся ситуации может быть создание наблюдательной программы и алгоритма ведения больных, злоупотребляющих алкоголем. Безусловно, что такая наблюдательная программа должна разрабатываться совместно

врачами-интернистами и наркологами на основе накопленного опыта и рекомендаций каждой из сторон. Целью программы может быть достижение и активное поддержание полной или частичной абстиненции.

Важный аспект в лечении пациентов с алкогольной зависимостью — назначение современных противоалкогольных средств, таких как налмефен. Через 6 месяцев на фоне приема препарата сокращается как число дней тяжелого пьянства с 23,0 до 9,3 дней в месяц, так и общее количество выпитого чистого алкоголя с 113 до 44 г/день, отмечена достоверная разница с плацебо ($p=0,0021$ — 2,3 дня тяжелого пьянства и $p=0,003$ по количеству выпитого чистого алкоголя — 11,0 г/день), что ведет к снижению заболеваний и травм, связанных с злоупотреблением спиртными напитками [14, 16].

Конфликт интересов. Данное оригинальное исследование проводилось при финансовой поддержке компании Лундбек.

Conflict of interest. This original investigation was supported by Lundbeck.

Заключение

Злоупотребление алкоголем наблюдается у половины больных гастроэнтерологических стационаров и поликлиник г. Москвы и является ведущим фактором риска развития и прогрессирования ряда заболеваний, прежде всего тяжелых форм алкогольной болезни печени. Необходимо создание наблюдательной программы с участием профессиональных сообществ врачей-интернистов и наркологов, цель которой состоит в достижении и поддержании стойкой ремиссии заболевания. Для реализации поставленной цели требуется дополнительное стимулирование врачей-интернистов к использованию в своей работе валидизированных опросников, проведению мотивационных бесед с пациентами, активному наблюдению и поддержке лиц с проблемным потреблением алкоголя, инициации противоалкогольной терапии в содружестве с врачами-наркологами.

Список литературы/References

1. World Health Organisation: Global status report on alcohol and health. Geneva, World Health Organisation, 2014.
2. Ewing J.A. Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. JAMA 1984; 252:1905-7.
3. Babor T.F., Higgins-Biddle J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary care, 2nd ed. Retrieved June 24, 2006.
4. Bush K., Kivlahan D.R., McDonnell M.B., et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): An effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol use disorders identification test. Arch Intern Med 1998; 158(16):1789-95.
5. Бохан Н.А., Семке В.Я. Коморбидность в наркологии. Томск: Изд-во Томского гос. ун-та, 2009. 498 с. [Bokhan N.A., Semke V.Ya. Comorbidity in narcology. Tomsk: Publishing house Tomsk state. un-that, 2009. 498 p.]
6. Маевская М.В. Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(6):43-8. [Mayevskaya M.V. Alcohol, alcoholism and related effects. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(6):43-8].
7. Zaridze D., Brennan P., Boreham J., et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: A retrospective case-control study of 48 557 adult deaths. Lancet 2009; 373(9682):2201-14.
8. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2015; 5:3-8. [Komova A.G., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Prevalence of diffuse liver diseases in Moscow. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2015; 5:3-8].
9. Егоров А.Ю., Крупицкий Е.М., Софронов А.Г. и др. Злоупотребление алкоголем у больных, экстренно госпитализированных в больницу скорой помощи. Обозрение психиатр мед психол 2013; 1:36-43. [Yegorov A.Yu., Krupitskiya Ye.M., Sofronov A.G., et al. Alcohol abuse in emergency patients. Review psychiatrist med psychol 2013; 1:36-43].
10. Rehm J., Allamani A., Elekes Z., et al. General practitioners recognizing alcohol dependence: a large cross-sectional study in six European countries. Ann Fam Med 2015; 13:28-32.
11. Алкоголь как фактор риска для здоровья: мнение практикующих врачей и конечных потребителей, 2011 г. <http://www.comcon-2.ru/default.asp?artID=2683>. [Alcohol as a medical risk factor: opinion of general practitioners and end users, 2011 <http://www.comcon-2.ru/default.asp?artID=2683>].
12. Восприятие населением рисков для здоровья, 2011 г. <http://pharmapractice.ru/53564>. [Recognition the population of health risk factors, 2011 <http://pharmapractice.ru/53564>].
13. Hodgins D.C., Leigh G., Milne R., et al. Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics. Addict Behav 1997; 22:247-55.
14. Francois C., Laramée P., Rahhali N., et al. A predictive microsimulation model to estimate the clinical relevance of reducing alcohol consumption in alcohol dependence. Eur Addict Res 2014; 20:269-84.
15. EASL Clinical practice guidelines on the management of alcoholic liver disease http://www.easl.eu/assets/application/files/5e1b5512fb2cabb_file.pdf.
16. Van den Brink W., Aubin H.-J., Bladstrom A., Torup L., Gual A., Mann K. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: Results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. Alcohol Alcohol 2013; 48(5):570-8.

Приложение 1

Уважаемые господа!

Для улучшения качества оказания медицинской помощи мы проводим анкетирование пациентов на тему употребления алкоголя. Ваши ответы помогут сделать нашу помощь более эффективной и доступной!

Анкетирование абсолютно анонимно.

Если Вы готовы ответить на ряд вопросов на обороте, пожалуйста, дайте Ваше добровольное согласие на проведение анкетирования:

Я, (можно только инициалы) _____ согласен принять участие в анонимном опросе об употреблении алкоголя.

«___.» _____ 20__ г.

Подпись _____

Инициалы			Пол		Возраст
			☐ Мужской	☐ Женский	_____ лет

Место проведения опроса (заполняется врачом):

ФИО лечащего врача (заполняется врачом):

Диагноз соматического заболевания (указывается врачом после заполнения анкеты пациентом)

--

Считаете ли Вы, что заболевание (соматические нарушения) у пациента возникли и прогрессировали из-за злоупотребления алкоголем или зависимости.

- ☐ Да, выраженная зависимость;
☐ Да, средняя зависимость;
☐ Да, имеется низкая зависимость;
☐ Нет, зависимость не прослеживается

Стандартная доза алкоголя (по данным ВОЗ) — количество алкогольного напитка, в котором содержится этиловый спирт в количестве, эквивалентном 10 г чистого спирта:

- 30 мл крепкого напитка (40% об. водка/коньяк/виски), или
 100 мл вина (13% об.), или
 250 мл пива (5% об.)

Анкета для пациента

AUDIT-C

1. Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?	Никогда*	1 раз в месяц или реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 и более раз в неделю
	☐	☐	☐	☐	☐

2. Какова Ваша обычная доза алкогольных напитков в день выпивки?	1–2 дозы	3–4 дозы	5–6 доз	7–9 доз	Более 10 доз
	☐	☐	☐	☐	☐

Что соответствует	Крепкие напитки (40% об.)	30–60 мл	90–120 мл	150–180 мл	210–270 мл	300 мл и более
	Сухое вино (12–13% об.)	100–200 мл	300–400 мл	500–600 мл	700–900 мл	1 л и более
	Крепленое вино (17–20% об.)	75–150 мл	200–300 мл	350–450 мл	500–650 мл	750 мл и более
	Пиво (5% об., бутылка – 0,5 л)	250–500 мл (0,5–1 бут.)	750–1000 мл (1,5–2 бут.)	1250–1500 мл (2,5–3 бут.)	1750–2250 мл (3,5–4 бут.)	2500 мл (5 и более бут.)

3. Как часто Вы употребляете одновременно 6 или более доз? **	Никогда	Реже чем 1 раз в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Практически ежедневно
	☐	☐	☐	☐	☐

* Если Вы ответили «нет» на этот вопрос, анкетирование закончено, можете не отвечать на следующие вопросы

**180 мл водки или 600 мл вина

CAGE

4. Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?	☐ Да	☐ Нет
5. Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?	☐ Да	☐ Нет
6. Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?	☐ Да	☐ Нет
7. Возникало ли у Вас желание принять спиртное как только Вы просыпались после имевшего место употребления алкогольных напитков?	☐ Да	☐ Нет

8. Если бы Вы считали, что у Вас есть некоторые проблемы с алкоголем, чьей бы помощью Вы предпочли воспользоваться? *

Нарколога ☐	Лечащего врача ☐	Справлюсь самостоятельно ☐
------------------------------------	---	---

*Дополнительный вопрос

Уважаемые коллеги!

Просим Вас максимально откровенно ответить на нижеследующие вопросы. Полученная информация поможет оптимизировать организацию медицинской помощи больным, чье соматическое заболевание связано с злоупотреблением алкоголем.

1. ФИО респондента (можно указать только инициалы)

2. Пожалуйста, если возможно, представьте Ваши контактные данные:	
Телефон: _____	E-mail: _____@_____._____

3. Какова Ваша основная врачебная специальность?

4. На базе какого лечебного учреждения Вы ведете прием пациентов?	
Амбулаторное ☐	Стационарное ☐
Частный медицинский центр ☐	Другое _____

Какова в Вашей практике доля пациентов, чье соматическое заболевание вызвано/обостряется алкоголем?	_____ %
---	---------

Насколько Вы удовлетворены своими знаниями и навыками выявления и диагностики алкогольной зависимости:		
Полностью удовлетворен ☐	Частично удовлетворен ☐	Не удовлетворен ☐

Используете ли Вы специфические противоалкогольные препараты в своей врачебной практике:		
Часто ☐	Редко ☐	Не использую ☐

Насколько Вы удовлетворены, как лечащий врач, Вашим взаимодействием с пациентами, страдающими алкогольной патологией:		
Полностью удовлетворен ☐	Частично удовлетворен ☐	Не удовлетворен ☐

Насколько Вы согласны с каждым из нижеперечисленных утверждений?

Для ответа используйте 10-балльную шкалу, где 1 – совершенно не согласен, 10 – совершенно согласен (в ответе необходимо выбрать наиболее подходящий для Вас балл и его выделить: один ответ для каждого утверждения)

◀Совершенно не согласен Совершенно согласен▶

Вопросы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Я активно расспрашиваю своих пациентов о потреблении ими алкоголя										
Для выявления проблем с алкоголем я использую структурированные инструменты скрининга (например, тесты: CAGE, AUDIT)										
Я постоянно оказываю пациентам психологическую поддержку, проводя консультации и мотивируя к изменению ситуации с алкоголем										
Я сам инициирую противоалкогольную терапию, вместо того, чтобы рекомендовать обратиться за лечением к другим специалистам (например, наркологам)										
Я бы хотел и мог спрашивать об алкоголе чаще, однако мне не хватает знаний и навыков по диагностике и терапии подобной патологии										
У меня налажены хорошие контакты с наркологами, я всегда направляю проблемных больных к ним										
Я нуждаюсь и хотел бы получить дополнительные знания по диагностике и терапии злоупотребления алкоголем										

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма

В.Т. Ивашкин¹, А.С. Трухманов¹, Э.А. Годжелло², И.В. Маев³,
Ю.В. Евсютина¹, Т.Л. Лапина¹, О.А. Сторонова¹

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

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

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

Diagnostics and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm: guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, A.S. Trukhmanov¹, E.A. Godzhello², I.V. Mayev³, Yu.V. Evsyutina¹,
T.L. Lapina¹, O.A. Storonova¹

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

² Petrovsky National Research Center of Surgery of Russian Academy of Medical Science, Moscow, the Russian Federation

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

Цель обзора. Познакомить практических врачей с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению больных с ахалазией кардии и кардиоспазмом.

Основные положения. Ахалазия кардии представляет собой первичное нарушение двигательной функции пищевода, проявляющееся нарушением расслабления нижнего пищеводного сфинктера и дефектами перистальтики его грудного отдела. Этиология остается неизвестной.

Aim of review. To present clinical guidelines of the Russian gastroenterological association on management of cardiac achalasia and cardiospasm to practical doctors.

Summary. Cardiac achalasia is primary esophageal motor function disorder manifested by impaired lower esophageal sphincter relaxation and defects of thoracic esophagus peristalsis. Etiology of the disease remains unknown. Three main hypotheses of disease etiology are discussed: genetic, contagious and autoimmune.

Годжелло Элина Алексеевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». Контактная информация: godjello@inbox.ru; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Godzhello Elina A. — MD, PhD, chief research associate, Petrovsky National Research Center of Surgery of Russian Academy of Medical Science. Contact information: godjello@inbox.ru; 119991, Moscow, Abrikosovsky per., 2

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Контактная информация: troukh@mail.ru ; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Trukhmanov Aleksander S. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: troukh@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Получено 15.10.15
Received 15.10.15

Рассматриваются три основные гипотезы развития болезни: генетическая, инфекционная и аутоиммунная.

Клинические проявления болезни — затруднение прохождения твёрдой и жидкой пищи по пищеводу, срыгивание, в некоторых случаях боль в грудной клетке, при тяжёлом течении — кашель и уменьшение массы тела. Дифференциальный диагноз проводят с: кардиоэзофагеальным раком, пептической стриктурой, мембранами и кольцами пищевода, неврогенной анорексией и ишемической болезнью сердца при наличии боли в грудной клетке.

При рентгеноконтрастном исследовании обнаруживают расширение и деформацию пищевода, конусовидное сужение в области нижнего пищеводного сфинктера, задержку контрастной массы в пищеводе, отсутствие газового пузыря желудка.

При эндоскопии выявляют дилатацию и девиацию просвета пищевода, наличие в нем остатков пищи, жидкости и слизи, равномерность раскрытия кардии при инсуффляции воздуха и возможность проведения эндоскопа в желудок. «Золотым стандартом» обследования пациентов с подозрением на ахалазию является манометрия.

В клинических рекомендациях впервые в отечественной литературе представлены новейшие подходы к диагностике ахалазии кардии с помощью метода манометрии пищевода высокого разрешения с использованием современной Чикагской классификации. Эта классификация выделяет три типа ахалазии кардии, и её использование позволяет существенно повысить точность прогноза результатов лечения.

Клинические рекомендации содержат детальное описание всех существующих на сегодняшний день методов лечения ахалазии кардии и кардиоспазма (консервативные, эндоскопические, оперативные), которые направлены на расширение кардии и снижение ее тонуса для улучшения прохождения пищи через область пищеводно-желудочного перехода. Прогноз заболевания благоприятный при своевременной диагностике и лечении; уровень ремиссии в течении 10 лет после проведённой пневмокардиодилатации составляет 75–90%. Однако больные требуют постоянного амбулаторного наблюдения в связи с риском развития рака пищевода (3–8% наблюдений).

Заключение. Клинические рекомендации содержат полную современную необходимую для практического врача информацию по диагностике и лечению больных с ахалазией кардии и кардиоспазмом.

Ключевые слова: ахалазия кардии, кардиоспазм, нижний пищеводный сфинктер, манометрия высокого разрешения, мегаэзофагус, дискинезия грудного отдела пищевода, боль в грудной клетке, эзофагит, рак пищевода, кардиодилатация, кардиомиотомия, диагностика, лечение.

Clinical symptoms of disease: difficulty of passage of solid and liquid food through the esophagus, vomiting, in certain cases — chest pain; severe disease is accompanied by cough and weight loss. Differential diagnosis is carried out with cardioesophageal cancer, peptic stricture, esophageal webs and rings, neurogenic anorexia and coronary heart disease in the cases with chest pain.

Barium meal study reveals dilation and deformity of the esophagus, coneshaped narrowing in the lower esophageal sphincter area, retention of barium contrast in the esophagus, absence of stomach gas bubble.

Endoscopy discloses dilation and deviation of esophageal lumen, presence of food remnants, liquids and mucus, uniform opening of cardia at air insufflation and capability of passage of endoscope into the stomach. «The gold standard» of investigation of patients with suspected achalasia is manometry.

Clinical guidelines for the first time in Russian literature presents the latest approaches to cardiac achalasia diagnosis by high resolution esophageal manometry with application of modern Chicago classification. This classification defines three types of cardiac achalasia, and its usage provides significant increase of treatment prognosis accuracy.

Clinical guidelines contain the detailed description of all up-to-date treatment methods for cardiac achalasia and cardiospasm (conservative, endoscopic, surgical) aimed to dilation of cardia and decrease of its pressure to improve of passage of food through area of gastroesophageal junction. Disease prognosis at timely diagnosis and treatment is favorable; remission rate for 10 years post-pneumocardiodylation ranges 75 to 90%. However patients require constant outpatient monitoring due to esophageal cancer risk (3 to 8% of cases).

Conclusion. Clinical guidelines contain complete modern information, essential for the practical doctor on diagnosis and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm.

Key words: cardiac achalasia, cardiospasm, lower esophageal sphincter, high resolution manometry, megaesophagus, thoracic esophagus dyskinesia, chest pain, esophagitis, esophageal cancer, cardiodylation, cardiomyotomy, diagnosis, treatment.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А., Маев И.В., Евсютина Ю.В., Лапина Т.Л., Сторонова О.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):36-54

For citation: Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Godzhello E.A., Mayev I.V., Evsyutina Yu.V., Lapina T.L., Storonova O.A. Diagnostics and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm: guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):36-54

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;

- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Экономический анализ:

- анализ стоимости не проводили и публикации по фармакоэкономике не анализировали.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Уровни доказательности (классификация Оксфордского центра доказательной медицины)

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства, полученные в мета-анализах рандомизированных исследований
1b	Доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном исследовании
2a	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации
2b	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном полужекспериментальном исследовании другого типа
3	Доказательства, полученные в хорошо спланированных неэкспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев (случай—контроль)
4	Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оценённые как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оценённых как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оценённых как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оценённых как 2+

Получены комментарии врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки их важности как рабочего инструмента в повседневной практике.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизированы и обсуждены председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсужден, и внесенные в результате этого изменения в рекомендации зарегистрированы. Если же изменения не внесли, то регистрировали причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Российской гастроэнтерологической неделе в 2015 г.

Определение

Ахалазия кардии (синонимы: мегаэзофагус или долихоэзофагус, идиопатическое расширение пищевода, кардиоспазм и др.) — идиопатическое нервно-мышечное заболевание, проявляющееся функциональным нарушением проходимости кардии вследствие дискоординации между глотком, рефлексорным раскрытием *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) и двигательной и тонической активностью гладкой мускулатуры пищевода.

Код по МКБ-10

К.22.0. Ахалазия кардиальной части.

Эпидемиология

Ахалазию кардии считают редким заболеванием: ее распространенность составляет 10 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость — 1 на 100 000 населения. По сводным данным Б.В. Петровского (1962) и В.В. Уткина (1966), в качестве причины дисфагии она занимает третье место после рака и ожоговых стриктур пищевода, частота заболевания варьирует от 5 до 8%. По данным Т.А. Суворовой (1966) и А.З. Моргенштерна (1968), ахалазия кардии составляет 3,1–20% всех заболеваний пищевода. Идиопатическая ахалазия встречается на всех континентах, причем с одинаковой частотой у мужчин и женщин. У взрослых ахалазию кардии чаще всего диагностируют в возрастной группе от 25 до 60 лет [7, 30, 39].

История заболевания

Впервые ахалазия кардии описана в 1674 г. английским врачом Thomas Williams, который вылечил пациента с постоянной прогрессирующей рвотой, расширив пищевод с помощью губки,

насаженной на китовый ус. В 1882 г. J. Mikulich ввел в медицинскую литературу термин «кардиоспазм», объясняя сущность патологического процесса в кардии с помощью теории нарушения нервно-мышечной передачи вследствие выпадения функции блуждающих нервов, в результате чего возникает длительное сокращение гладкомышечных волокон в области НПС. В 1914 г. в литературе появился термин «ахалазия кардии», который был предложен вначале С. Perry, а затем А. Hurst (1927), определившими ее как отсутствие релаксации (от греч. α — отсутствие, *chalasis* — расслабление). А. Hurst, наблюдавший около 20 пациентов с дисфагией и рвотой, предположил, что их причиной может быть отсутствие нормального рефлексорного расслабления НПС в ответ на глоток вследствие органического поражения ауэрбаховского сплетения. В последующие годы было установлено, что в патогенезе заболевания важную роль играет также нарушение тонуса и перистальтики пищевода.

В настоящее время в англоязычной литературе чаще всего используют именно термин «ахалазия кардии», тогда как в отечественных источниках встречаются оба названия заболевания — «ахалазия кардии» и «кардиоспазм». Это объясняется тем, что существуют две патогенетически разные формы функциональной непроходимости кардии, выделенные Plummer и Vinson еще в 1921 г., которые существенно различаются по клинической симптоматике, рентгенологической картине и результатам эзофагоманометрии, особенно в начальных стадиях [3, 38]. Эти различия обусловлены разными уровнями поражения парасимпатической нервной системы. Так, при морфологических исследованиях у больных с кардиоспазмом были выявлены значительные дегенеративно-дистрофические изменения в преганглионарных нейронах дорсальных ядер блуждающих нервов в стволе головного мозга, которые обуславливают нарушения центральной иннервации НПС, и менее выраженные — в постганглионарных нейронах ауэрбаховского сплетения. Считается, что в связи с нарушением центральной иннервации гладкая мускулатура НПС становится более чувствительной к ее физиологическому регулятору — эндогенному гастрину. Таким образом, при данном варианте течения заболевания наблюдается истинный спазм кардии [25]. При ахалазии кардии поражается преимущественно периферическое звено — постганглионарные нейроны интрамурального ауэрбаховского сплетения [16, 41], блуждающие нервы [14], симпатические нервные стволы и ганглии [6], в результате чего выпадает рефлекс открытия кардии в ответ на глоток. Поскольку центральная иннервация сохраняется, отсутствуют условия для возникновения повышенной чувствительности гладкой мускулатуры НПС к гастрину.

Следует отметить, что «ахалазическая» теория патогенеза этого заболевания получила распространение лишь в 50–60-х годах XX в., когда начали применять эзофаготономографию. В нашей стране эту методику разработал и внедрил в клиническую практику Андрей Леонидович Гребенев. Именно под его руководством были досконально изучены тонус и перистальтика пищевода у пациентов с ахалазией кардии.

Самым эффективным методом консервативного лечения ахалазии кардии всегда считали кардиодилатацию под рентгенологическим контролем, а хирургического — эзофагокардиомиотомию по Геллеру, которую необходимо дополнить неполной фундопликацией для предупреждения рефлюкса. В запущенных стадиях болезни выполняют экстирпацию пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой [3, 7, 40]. Для расширения кардии вначале применяли металлический кардиодилатор, изобретенный Starck в 1924 г. (отечественную модификацию предложила Т.А. Тимофеева в 1968 г.), а в 50-х годах XX в. был создан пневматический кардиодилатор, который в нашей стране широко использовали в модификации, разработанной в 1964 г. О.Д. Федоровой и Г.М. Мельник.

А.Л. Гребенев и его ученики, имея большой опыт лечения таких пациентов, разработали показания и противопоказания к пневмокардиодилатации и тактику ведения больных после ее проведения. Однако у части больных, особенно при выраженном расширении пищевода (S-образный пищевод), проведение пневмодилатора под рентгенологическим контролем невозможно. При использовании рентгенологической методики, кроме того, отсутствует возможность оценки состояния слизистой оболочки в зоне пищеводно-желудочного перехода непосредственно после окончания вмешательства. Использование эндоскопической техники позволяет выполнить вмешательство под контролем зрения практически при любой степени ахалазии кардии и немедленно диагностировать возникшие осложнения [10, 19, 23, 26, 27, 37, 46 и др.].

Еще один способ эндоскопического лечения — интрамуральное введение ботулинового токсина. Этот метод применяют в основном за рубежом [42, 43, 55, 79 и др.], хотя и в России накоплен определенный опыт [19, 24].

В 2008 г. Н. Иноэ (Япония) впервые вместо кардиодилатации и хирургической эзофагокардиомиотомии выполнил у человека *пероральную эндоскопическую миотомию* (РОЕМ) и в 2010 г. опубликовал результаты лечения первых 17 пациентов [62]. Эта операция, получившая к настоящему времени достаточно широкое распространение за рубежом, которую начали применять и в России, претендует на право стать «золотым стандартом» в лечении ахалазии кардии.

В настоящее время продолжается активное изучение идиопатической ахалазии кардии, и в первую очередь исследования ученых направлены на установление этиологии заболевания.

Этиология и патогенез

Перистальтика пищевода и расслабление НПС контролирует *энтеральная нервная система* (ЭНС), представляющая собой сложную сеть нервов и сплетений, работу которых координируют центральная нервная система и ядра блуждающего нерва, расположенные в дне IV желудочка. Нейроны, входящие в состав ЭНС, располагаются в ауэрбаховском межмышечном сплетении и контролируют двигательную активность желудочно-кишечного тракта. Существует два основных типа нейронов: тормозящие, нейротрансммитерами которых являются *оксид азота* (NO) и *вазоактивный интестинальный пептид* (ВИП), и возбуждающие, медиатором которых служит ацетилхолин.

Результаты гистологического исследования материала, полученного во время вскрытия и миотомии, свидетельствуют, что в межмышечных сплетениях развивается воспаление, в котором принимают участие CD3/CD8 — позитивные цитотоксические Т-лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, происходит потеря ганглионарных клеток и развивается фиброз. В начальных стадиях заболевания преобладает воспалительный компонент с поражением главным образом тормозящих нейронов, в которых осуществляется синтез NO и ВИП. При прогрессировании заболевания происходят полная потеря этих клеток и замещение их соединительной тканью. Потеря тормозящих NO-ергических нейронов приводит к неполному расслаблению НПС и характерному для ахалазии отсутствию перистальтики грудного отдела пищевода.

Несмотря на многовековую историю изучения ахалазии кардии, ее этиология до сих пор неизвестна. В настоящее время рассматриваются три основные гипотезы: генетическая, аутоиммунная и инфекционная.

Генетическая гипотеза. Наибольшее подтверждение эта гипотеза находит в педиатрической практике. Так, у детей самой частой причиной развития ахалазии кардии является мутация гена AAAS12q13, которая приводит к развитию аутосомно-рецессивного заболевания — так называемого синдрома Allgrove, или синдрома ААА, характеризующегося развитием ахалазии, алакримии и болезни Аддисона. Идиопатическая ахалазия кардии встречается также у детей с синдромами Дауна (примерно у 2%), Розикки и Робена.

У взрослых определенную роль в развитии заболевания играет полиморфизм некоторых генов. Так, в испанской популяции у мужчин

моложе 40 лет с ахалазией кардии достоверно чаще выявляют полиморфизм гена IL23R Arg381 Gln. В той же испанской популяции гаплотип GCC промотора IL10 ассоциирован с развитием идиопатической ахалазии кардии.

Установлена также ассоциация данного заболевания со специфическим HLA-генотипом, которая выражается в том, что у пациентов с идиопатической ахалазией кардии с аллелями HLA DQA1 и DQB1 достоверно чаще выявляют аутоантитела к межмышечным сплетениям.

Заслуживает внимания и теория о полиморфизме *NO-синтазы* (NOS), которая представляет собой фермент, катализирующий образование NO из аргинина, кислорода и NADPH. Существует три типа NOS: *нейрональная* (nNOS), *индуцибельная* (iNOS) и *эндотелиальная* (eNOS). Ответственные за них гены локализуются в хромосомах 12q24.2, 17q11.2-q12 и 7q36. В ряде работ показан полиморфизм всех трех генов у пациентов с ахалазией кардии, при этом чаще всего выявляли полиморфизм iNOS22*A/Ab и eNOS*4a4a.

Кроме NO, нейротрансмиттером тормозящих нейронов является ВИП. Один из его рецепторов — рецептор 1, который принадлежит к семейству секретинных и экспрессируется различными иммунными клетками, такими как Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. Полиморфизм этого гена (VIPR₁) также может играть роль в развитии идиопатической ахалазии. VIPR₁ локализуется в хромосоме 3p22. В некоторых исследованиях были установлены пять его простых нуклеотидных полиморфизмов: (rs421558) Intron-1, (rs437876) Intron-4, (rs417387) Intron-6, rs896 и rs9677 (3'UTR).

Аутоиммунная гипотеза. Подтверждением этой гипотезы служит тот факт, что у пациентов с ахалазией кардии риск развития аутоиммунных заболеваний примерно в 3,6 раза выше, чем в общей популяции. По данным исследований, проведенных в Канаде, в которых приняли участие больные с ахалазией кардии, риск развития сахарного диабета 1-го типа у них выше в 5,4 раза, гипотиреоза — в 8,5 раза, синдрома Шегрена — в 37 раз, системной красной волчанки — в 43 раза, увеита — в 259 раз.

Результаты исследований в этой области свидетельствуют о наиболее частом сочетании ахалазии кардии и патологии щитовидной железы, которая в 20–25% случаев представлена гипотиреозом.

Рассматривая аутоиммунную природу заболевания, необходимо напомнить о циркулирующих аутоантителах. У пациентов с ахалазией кардии чаще всего обнаруживают следующие нейрональные аутоантитела: антитела к никотиновым рецепторам ацетилхолина — ганглионарного и мышечного типа, к кальциевым каналам — P/Q- и N-типа, к декарбоксилазе глутаминовой

кислоты, к скелетным мышцам и антинейрональные нуклеарные антитела, известные также под названием anti-Hu. Так, в одном из последних крупных исследований, проведенном в клинике Mayo, установлено, что у 26% больных с идиопатической ахалазией кардии выявляют антитела к скелетным мышцам, а у 21% — к декарбоксилазе глутаминовой кислоты.

Инфекционная гипотеза. В течение многих лет болезнь Чагаса рассматривают как один из этиологических факторов в развитии ахалазии кардии. Это заболевание, называемое также «американский трипаномоз», вызывается микроорганизмом *Trypanosoma cruzi* и встречается в странах Латинской Америки. Заболевание протекает в две фазы, первая из которых — острая и связана с циркуляцией паразитов в крови, а вторая проявляется в проникновении трипаносом в сердце и мышечный слой пищевода, где и происходит их кумуляция. Как следствие поражаются главным образом межмышечные сплетения пищевода, что в последующем приводит к дегенеративным изменениям в них и нарушению двигательной функции пищевода. Именно в эту фазу заболевания происходит нарушение функции расслабления НПС и развивается атония пищевода, которые проявляются дисфагией, пищеводной рвотой и болями по ходу пищевода при проглатывании пищи.

Высказано также предположение о вирусной природе идиопатической ахалазии кардии. Так, существует некая корреляция между ахалазией кардии и предшествующими инфекционными заболеваниями, в частности корью и опоясывающим герпесом (*herpes zoster*).

Клиническая картина

Основные симптомы заболевания — прогрессирующая дисфагия, регургитация и загрудинные боли, связанные с неполным опорожнением пищевода и хроническим эзофагитом [21, 22, 30, 34, 35, 45, 71 и др.].

Дисфагия возникает у 99% пациентов при употреблении твердой пищи и у 90–95% — жидкой. Характер возникновения дисфагии различен для двух форм заболевания. Так, при одной из них дисфагия развивается остро, обычно среди полного здоровья, после психотравмирующей ситуации. Чаще болеют молодые люди. Пациенты могут точно указать, когда они отметили появление симптомов и с чем это было связано. Часто дисфагия имеет парадоксальный характер: хорошо проходит твердая пища, а жидкость задерживается. Необходимо отметить, что нервное перевозбуждение, непривычная обстановка, разговоры во время еды и быстрый прием пищи, особенно плохо пережеванной и холодной, способствуют увеличению выраженности дисфагии. Дисфагия может сопровождаться чувством задержки пищи

в пищеводе на какое-то время с последующим «провалом» ее в желудок.

Другая форма характеризуется постепенным развитием заболевания, часто в течение многих лет, без парадоксальной дисфагии. Чаще болеют лица среднего и пожилого возраста, которые не могут вспомнить, когда именно они заболели и что послужило причиной возникновения болезни: им кажется, что они болеют всю жизнь.

Пациент может самостоятельно уменьшить выраженность дисфагии, используя различные приемы: запивание пищи большим количеством жидкости, заглатывание воздуха, повторные глотательные движения, ходьба. Немаловажное значение имеет и температура принимаемой пищи: большинство больных отмечают, что лучше проходит теплая и горячая пища.

Ярким симптомом заболевания является активная и пассивная регургитация, которая отмечается у 84 и 68% больных соответственно. Активная регургитация представляет собой срыгивание только что съеденной пищи или слизи и более характерна для начальных стадий болезни. Она возникает при незначительной дилатации пищевода, тогда как значительное расширение пищевода может привести к отсроченной регургитации, объем которой значительно больше. Пассивная регургитация возникает вне приема пищи, обычно в горизонтальном положении пациента или при наклоне туловища вперед, чаще наблюдается при ахалазии кардии. Регургитация, особенно пассивная, может сопровождаться аспирацией пищи в дыхательные пути, которая может привести к нарушению функции органов дыхания, сопровождающемуся одышкой и кашлем, и маскировать основное заболевание. Необходимо отметить, что ночной кашель наряду с симптомом «мокрой подушки» свидетельствуют о декомпенсации заболевания и служат абсолютным показанием к проведению пневмокардиодилатации.

Еще одна характерная жалоба больных — боли в груди, которые наблюдаются примерно у 59% из них, чаще в молодом возрасте. При повышении давления в НПС и грудном отделе пищевода возникает интенсивная спастическая загрудинная боль, тогда как при атонии грудного отдела пищевода отмечаются умеренно выраженные боли за грудиной распирающего характера. Боли могут возникать во время приема пищи вследствие перерастяжения стенок пищевода и проходить после срыгивания или «проваливания» пищи в желудок. Они также могут быть вызваны спазмом гладкой мускулатуры пищевода и возникать как во время приема пищи, так и без четкой связи с ним. Для 1/2 больных с ахалазией кардии характерна жгучая боль по ходу пищевода, возникающая вследствие прямого раздражающего действия на пищевод остатков задержавшихся в нем пищи и лактата, продукция которого повышена при

избыточной бактериальной ферментации сохраняющихся в пищеводе углеводов.

Один из симптомов ахалазии — уменьшение массы тела, которое наблюдается у 61% больных и коррелирует с тяжестью течения заболевания. Средняя потеря массы тела составляет 5–10 кг.

Примерно у 8% пациентов возникает икота, основной причиной которой является длительная обструкция дистального отдела пищевода, приводящая к раздражению диафрагмального нерва.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ахалазии кардии проводят со следующими заболеваниями:

— кардиоэзофагеальным раком, для которого характерна прогрессирующая дисфагия, как и для истинной ахалазии. Однако быстрое уменьшение массы тела, короткий анамнез, часто пожилой возраст пациентов к моменту появления дисфагии свидетельствуют о злокачественном поражении. При физикальном осмотре можно выявить пальпируемое образование в брюшной полости и лимфаденопатию. При рентгенологическом исследовании с бариевой взвесью просвет пищевода может быть умеренно дилатирован, но степень расширения не коррелирует с выраженностью дисфагии. В дистальном отделе имеется сужение, но в отличие от такового при ахалазии оно не имеет характерного вида птичьего клюва или мышинного хвостика с постепенным симметричным сужением просвета и гладкими стенками, а чаще эксцентрично, с обрывом по типу ступеньки и неровными бугристыми контурами. Для установления точного диагноза необходимо проведение *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС). При малейшем подозрении на наличие злокачественного процесса в области кардии обязательным является получение материала для гистологического и цитологического исследований, поскольку рак развивается у 3–8% больных с ахалазией [30]. Необходимо помнить о возможности развития рака не только в области пищеводно-желудочного перехода, но и в стенке воспаленного расширенного пищевода;

— пептической стриктурой, являющейся осложнением длительно текущей *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Для нее также характерна дисфагия: в начальных стадиях отмечается затрудненное прохождение по пищеводу только твердой пищи, тогда как в более поздних стадиях присоединяется нарушение пассажа кашцеобразной пищи и жидкостей. Дисфагии, как правило, предшествует длительно существующая изжога, часто возникающая в ночное время, однако к моменту формирования стриктуры изжога прекращается. Для дифференциальной диагностики важно проведение манометрии и рентгенографии пищевода с контрасти-

рованием, результаты которого свидетельствуют об отсутствии значимого расширения просвета пищевода, а в вертикальном положении больного контрастное вещество (взвесь сульфата бария) в отличие от ахалазии кардии длительно в пищеводе не задерживается. При ЭГДС могут быть выявлены эрозии;

— *ишемической болезни сердца (ИБС)*, основное клиническое проявление которой — боли в груди. Этот симптом практически невозможно отличить от такового при ахалазии кардии, особенно если ИБС провоцируется приемом пищи. Не помогает в плане дифференциальной диагностики и эффект от приема нитроглицерина, так как боли при ахалазии, как и при ИБС, купируются после его приема. ЭКГ также не всегда позволяет уточнить диагноз, так как ишемия миокарда очень часто имеет скрытый характер и выявляется лишь при физической нагрузке. В связи с этим в спорных ситуациях необходимо проводить комплексное кардиологическое обследование, включающее велоэргометрию или тредмил-тест, эхокардиографию и комбинированное исследование — суточное холтеровское мониторирование и 24-часовую рН-метрию;

— врожденными мембранами и кольцами пищевода, которые при их небольшом размере часто остаются бессимптомными и манифестируют после введения в рацион ребенка твердой пищи такими симптомами, как дисфагия и срыгивание во время или после кормления. У детей более старшего возраста возникает характерная для идиопатической ахалазии рвота содержимым пищевода, что усложняет установление правильного диагноза;

— неврогенной анорексией, которая обычно возникает у молодых женщин в отличие от ахалазии, одинаково часто развивающейся у мужчин и женщин, и характеризуется дисфагией и рвотой содержимым желудка, часто провоцируемыми психотравмирующими ситуациями. Для данного заболевания также характерно значительное уменьшение массы тела.

Диагностика

Лабораторные исследования

Всем пациентам с ахалазией кардии необходимо выполнить общий анализ крови (определение уровня эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов), оценить коагулограмму (для определения риска развития кровотечения перед выполнением пневмокардиодилатации или оперативным вмешательством), установить уровень сывороточного креатинина и альбумина, провести общий анализ мочи (определение кетоновых тел, которые обнаруживают в моче при длительном голодании).



Рис. 1. Рентгенограммы пищевода. Умеренное расширение пищевода, длительная задержка в нем бариевой взвеси. Раскрытия кардии при проглатывании контрастного вещества не происходит, оно начинает поступать в желудок тонкой струей лишь при значительном наполнении пищевода, заметны слабые неперистальтические сокращения, не смыкающие стенки пищевода (данные Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»)

Fig. 1. Esophageal X-ray. Moderate esophageal dilation, prolonged retention of the barium meal. Opening of the cardia does not occur at swallowing of the contrast substance, it starts to enter the stomach by a thin stream only at significant filling of the esophagus, weak peristaltic contractions not bringing esophageal walls together may be seen (data of Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow State medical University)

Инструментальные исследования

Для подтверждения диагноза идиопатической ахалазии необходимо использовать инструментальные методы обследования, такие как рентгенография пищевода с контрастированием, ЭГДС и манометрия, которая признана «золотым стандартом» диагностики.

Некоторые авторы рекомендуют перед проведением рентгеноконтрастного исследования выполнить обзорную рентгенографию грудной клетки, по результатам которой можно определить наличие уровня жидкости в средосте-

нии, обусловленного застоем пищевых масс в пищеводе, а также выявить расширение средостения и отсутствие газового пузыря желудка. Рентгеноконтрастное исследование выполняют с бариевой взвесью, при этом оценивают степень расширения пищевода, его деформацию (S-образный пищевод), длительность задержки контрастной массы в пищеводе, рельеф абдоминального отдела пищевода и области пищеводно-желудочного перехода в момент открытия кардиоэзофагеального сфинктера, наличие или отсутствие газового пузыря желудка и некоторые другие параметры (рис. 1).

У больных с кардиоспазмом при рентгенологическом исследовании выявляют усиление моторики пищевода с выраженными сегментарными сокращениями, при ахалазии кардии — снижение моторной активности пищевода (отсутствие первичной перистальтики в дистальных $\frac{2}{3}$ пищевода). При обеих формах заболевания просвет пищевода расширен, иногда может иметь S- или S-образную форму, типичной находкой является конусовидное сужение в области НПС, похожее на мышинный хвостик или птичий клюв, отмечается замедление эвакуации контрастного вещества из пищевода в желудок.

Для определения стадии заболевания предложены многочисленные классификации, например четырехстадийная классификация кардиоспазма Б.В. Петровского (1962), классификация Т.А. Суворовой (1966), впоследствии дополненная А.Л. Гребеневым (1987), в которой выделены два типа ахалазии пищевода; трехстадийная классификация кардиоспазма, предложенная Г.Д. Вилявиным (1978). Однако наибольшее распространение получила классификация Б.В. Петровского:

I стадия — функциональный непостоянный спазм кардии без расширения пищевода;

II стадия — стабильный спазм кардии с нерезко выраженным расширением пищевода и усиленной моторикой стенок;

III стадия — рубцовые изменения (стеноз) мышечных слоев НПС с выраженным расширением пищевода и нарушениями тонуса и перистальтики;

IV стадия — резко выраженный стеноз кардии со значительной дилатацией, удлинением, S-образной деформацией пищевода, эзофагитом и периезофагитом.

Для ахалазии кардии характерна положительная проба Хурста, когда начало опорожнения пищевода происходит вне акта глотания и зависит от высоты столба бариевой взвеси, при повышении гидростатического давления НПС раскрывается и контрастное вещество «проваливается» в желудок.

При проведении контрастного исследования важное значение имеют фармакологические



Рис. 2. Эндофото. Наличие пенистой слизи и остатков пищи в расширенном пищеводе (данные Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»)
Fig. 2. Endoscopic photograph. Foamy mucus and food remnants are visible in non-dilated esophagus (data of Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow State medical University)

пробы. Широкое распространение получила проба с нитроглицерином: через некоторое время после введения бариевой взвеси пациент помещает под язык 1–2 таблетки нитроглицерина, что при ахалазии приводит к снижению тонуса НПС и быстрому продвижению контрастного вещества из пищевода в желудок. Проводят также пробы с карбахолином и ацетилхолином, при введении которых возникают непропульсивные беспорядочные сокращения мускулатуры в грудном отделе пищевода и повышается тонус НПС, что приводит к длительной задержке бариевой взвеси в пищеводе. Похожий эффект дает введение синтетического аналога холецистокинина синкалида, который в норме расслабляет НПС, однако из-за утраты тормозящих нейронов развивается пара-

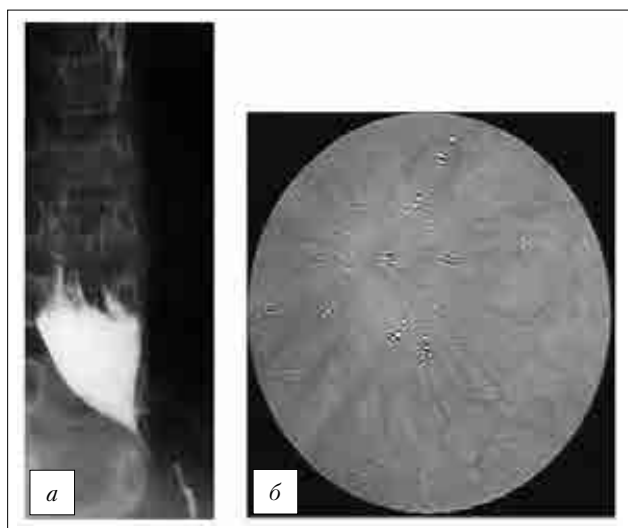


Рис. 3. Кардиоспазм II стадии.
a — рентгенограмма; *б* — эндофото (данные ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»).

доксальный эффект в виде его стойкого сокращения, что вызывает задержку контрастного вещества в пищеводе.

При возникновении подозрения на наличие ахалазии кардии необходимо провести ЭГДС с целью исключения псевдоахалазии, которую выявляют у 2–4% пациентов с диагнозом ахалазии. При эндоскопическом исследовании в первую очередь обращают внимание на степень дилатации и девиации просвета пищевода, наличие в нем остатков пищи, принятой накануне, жидкости и слизи. Одновременно оценивают состояние слизистой оболочки пищевода, ее толщину, цвет, блеск, определяют наличие перистальтики.

После визуализации кардии, которую не всегда легко осуществить при значительно деформированном пищеводе, оценивают ее положение относительно оси пищевода, наличие воспалительных и рубцовых изменений слизистой оболочки в этой зоне, эластичность стенок, равномерность раскрытия кардии при инсуффляции воздуха и возможность проведения эндоскопа в желудок. Необходимым условием обеспечения безопасности исследования является выполнение его только под визуальным контролем, исключая проведение аппарата «вслепую» через остатки пищи и слизь, так как в этом случае высока опасность перфорации стенки пищевода, измененной в результате хронического воспалительного процесса.

Заключительный этап эндоскопического исследования включает тщательный осмотр желудка и двенадцатиперстной кишки и обязательный ретроградный осмотр кардии для исключения кардиоэзофагеального рака.

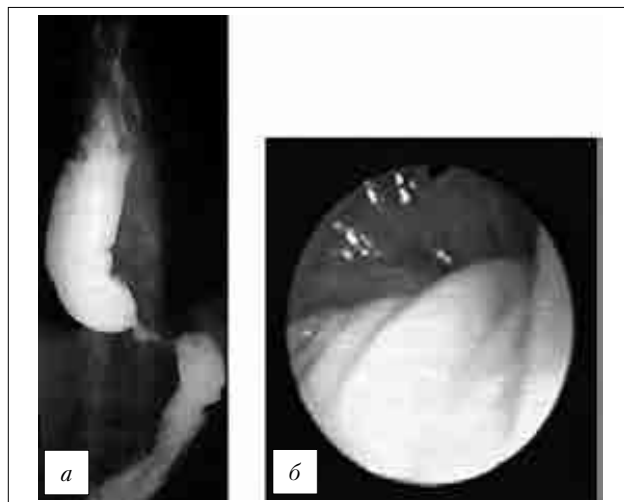


Рис. 4. Кардиоспазм III стадии.
a — рентгенограмма; *б* — эндофото (данные ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»).

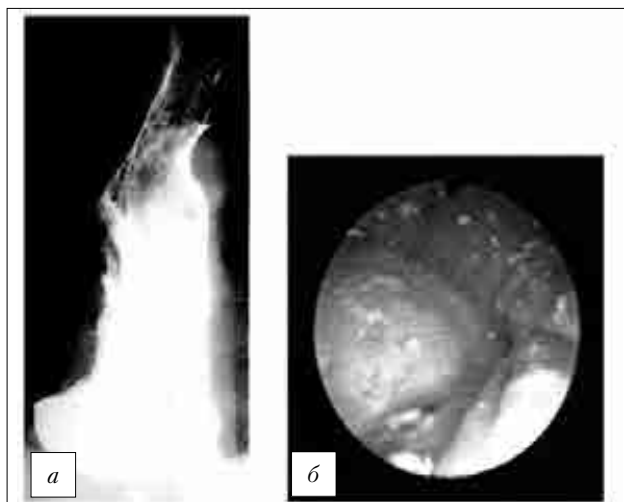


Рис. 5. Кардиоспазм IV стадии.
a — рентгенограмма; *б* — эндофото (данные ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»).

Стадию заболевания целесообразно определять, основываясь на следующих критериях [8].

При I стадии заболевания эндоскопических изменений просвета пищевода, перистальтики, состояния слизистой оболочки, положения кардии и ее открытия выявить не удается.

При II стадии определяется умеренное (до 3–4 см) расширение просвета пищевода; остатков пищи в пищеводе, как правило, нет, может быть небольшое количество прозрачной жидкости или слизи; слизистая оболочка гладкая, ровная, блестящая, ее складки расположены продольно;

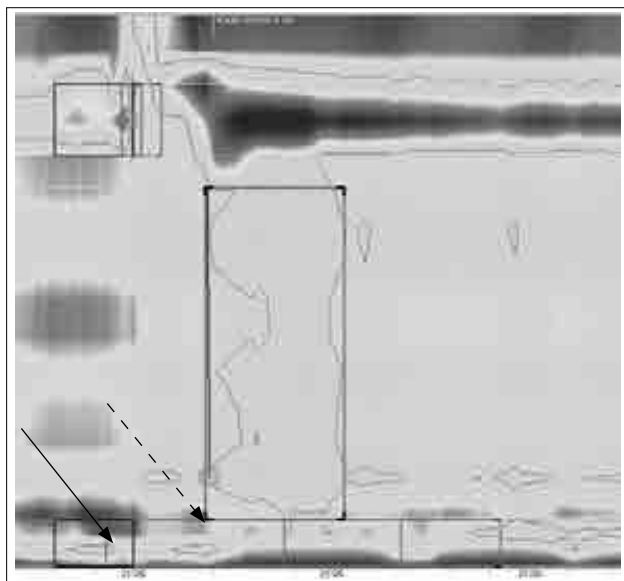


Рис. 6. Подтягивание НПС и укорочение грудного отдела пищевода у пациента с ахалазией кардии. Сплошная стрелка — истинное расположение НПС, пунктирная — подтягивание НПС (данные Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»)

Fig. 6. Shifting of LES and shortening of thoracic esophagus in cardiac achalasia. Solid arrow - true location of LES, dotted arrow — shifting of LES (data of Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow State medical University)

перистальтика усилена; кардия расположена по центру, обычно плотно сомкнута, но достаточно легко раскрывается при избыточной (по сравнению с обычным эндоскопическим исследованием) инсuffляции воздуха (рис. 2). При ретроградном осмотре складки в области пищеводно-желудочного перехода плотно обхватывают эндоскоп, слизистая оболочка мягкая, эластичная.

В III стадии кардиоспазма и ахалазии кардии пищевод расширен до 4–8 см, в его просвете остатки жидкой и твердой пищи, много слизи. Перистальтика очень вялая или «рваная» из-за снижения мышечного тонуса пищевода, вследствие чего формируются четкообразные участки — неравномерное расширение просвета на разных уровнях. В дистальном отделе пищевода отмечается начинающаяся S-образная деформация, из-за чего кардия расположена эксцентрично, отклоняясь вначале вправо от продольной оси пищевода, а затем немного влево. Вторая часть изгиба становится более выраженной при прогрессировании болезни. Выраженный изгиб свидетельствует о начинающемся удлинении пищевода, что проявляется в увеличении расстояния от резцов до кардии: вместо 38–40 см в норме 41–45 см или более. Кардия, как правило, плотно сомкнута, раскрывается при избыточной инсuffляции воздуха. Слизистая оболочка пищевода

Чикагская классификация нарушений моторики пищевода

Ахалазия	Тип I Тип II Тип III Нарушение проходимости кардии
Заболевания, связанные с нарушением моторики	Диффузный эзофагоспазм Чрезмерная интенсивность сокращений (DCI >8000 — «отбойный молоток») Гипокинезия/отсутствие сокращений
Изменения перистальтики	Нарушение перистальтики с большими разрывами Нарушение перистальтики с малыми разрывами Незавершенная перистальтика Ускоренные сокращения Гиперкинезия грудного отдела пищевода («пищевод шелкунчика»)

несколько утолщена, может быть гиперемирована в дистальном отделе.

При IV стадии заболевания просвет пищевода значительно расширен (часто более 8–10 см), пищевод удлиннен и извит, имеет вид неперистальтирующего мешка вследствие отсутствия мышечного тонуса. В просвете содержится большое количество жидкости и остатков пищи. Слизистая оболочка утолщена, рыхлая, местами имеет крупночешуйчатый вид, иногда с эрозиями, обусловленными длительным стазом пищи или развитием кандидозного эзофагита, отмечается поперечная складчатость слизистой оболочки из-за удлинения и растяжения пищевода. Очень часто пищевод заканчивается «слепым мешком», заполненным остатками пищи, а кардия резко смещена в сторону и, как правило, находится выше дна этого «мешка». Расстояние от резцов до кардии в ряде случаев значительно увеличено — от 45 до 70 см. Часто она сомкнута неплотно, возможны рубцовые изменения слизистой оболочки.

Визуализация кардии при III и особенно IV стадиях кардиоспазма может быть затруднена из-за большого количества содержимого в пищеводе и резкой деформации просвета, так как могут наблюдаться несколько изгибов пищевода. Однако необходимо отметить, что при любой стадии ахалазии кардии, в отличие от органического стеноза на уровне пищеводно-желудочного перехода (злокачественная опухоль или рубцовая стриктура), удастся провести эндоскоп в желудок без сопротивления. Затруднения связаны не с преодолением спазма как такового, а с удлинением пищевода и формированием одного или нескольких «колен», в том числе в верхней трети, и эксцентричным положением кардии. Если же для проведения эндоскопа через кардию требуется заметное усилие или осуществить его не уда-

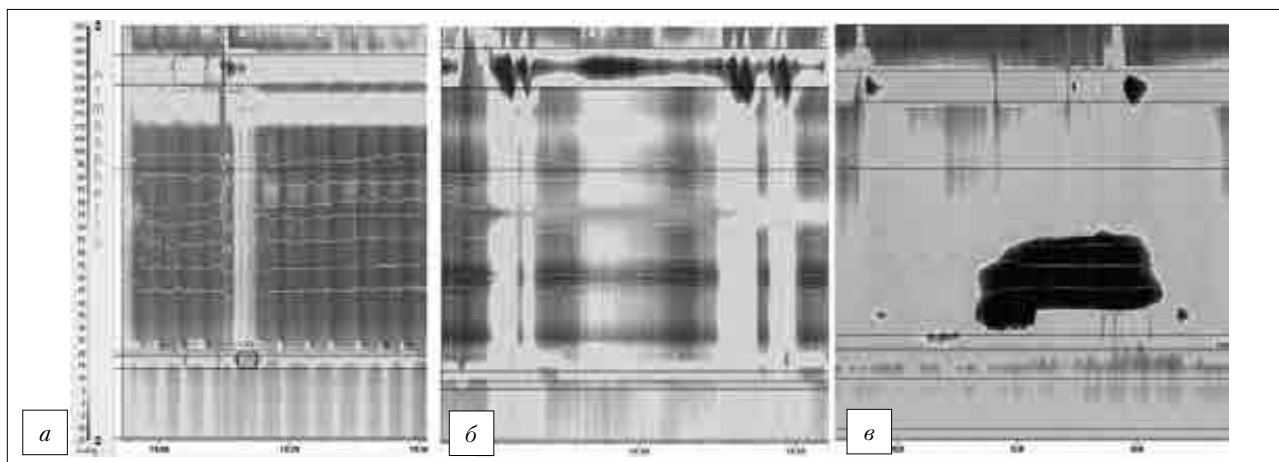


Рис. 7. Три типа ахалазии кардии.

a — I тип; *б* — II тип; *в* — III тип (данные Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»)

Fig. 7. Three types of cardiac achalasia. *a* — type I; *б* — type II; *в* - type 3 (data of Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow State medical University)

ется, отмечается выраженное «побеление» стенок пищевода и пищеводно-желудочного перехода из-за ригидности, необходимо заподозрить опухолевый характер стеноза.

Как правило, каждой клинико-рентгенологической стадии кардиоспазма и ахалазии кардии соответствует определенная эндоскопическая картина, на основании которой стадия болезни может быть установлена и без предшествующего рентгенологического исследования, если оно не может быть выполнено по каким-либо причинам (рис. 3–5).

«Золотым стандартом» обследования пациентов при подозрении на ахалазию кардии является манометрия. В настоящее время для исследования двигательной функции пищевода можно использовать как метод открытых катетеров (водно-перфузионная манометрия), так и современные высокотехнологичные методы — манометрию высокой разрешающей способности (high resolution manometry — HRM) и объемную 3D-манометрию, которые имеют явные преимущества по сравнению с манометрией, выполняемой с помощью 4- или 8-канального водно-перфузионного катетера. При расположении датчиков давления на расстоянии 5 см друг от друга большие участки перистальтической волны грудного отдела пищевода «выпадают» из анализа. Так, подтягивание НПС и укорочение грудного отдела пищевода у больных с ахалазией кардии часто принимают за истинное, хотя и недостаточное, расслабление сфинктера («псевдорелаксация»). Использование многоканальных катетеров при манометрии высокой разрешающей способности позволяет избежать подобных ошибок (рис. 6).

При анализе результатов обследования пациентов с ахалазией кардии, проведенного с использованием манометрии высокого разрешения, сле-

дует учитывать Чикагскую классификацию нарушений моторики пищевода, созданную в 2008 г. Применение этого метода исследования позволило выделить три типа ахалазии кардии в зависимости от выявленных изменений двигательной активности грудного отдела пищевода, что дает возможность более точно прогнозировать эффективность лечения с помощью пневмокардиодилатации (рис. 7).

Для всех типов заболевания характерны повышение суммарного давления расслабления (выше 15 мм рт. ст.) и отсутствие перистальтической волны сокращения грудного отдела пищевода, при этом давление покоя (Resting Pressure) может быть повышено или в пределах нормальных значений (норма 10–35 мм рт. ст.). При I типе (классическая ахалазия кардии) при 100% влажных глотков отсутствует любая перистальтика грудного отдела пищевода. При ахалазии кардии II типа отсутствует нормальная перистальтическая волна сокращения, однако наблюдается равномерное спастическое сокращение умеренной интенсивности по всей длине пищевода от верхнего до нижнего пищеводного сфинктера более чем при 20% влажных глотков. Ахалазия кардии III типа характеризуется отсутствием нормальной перистальтической волны, наличием отдельных эпизодов перистальтики в грудном отделе пищевода или преждевременными спастическими сокращениями (дистальный эзофагоспазм), зарегистрированными более чем при 20% влажных глотков.

Истинную ахалазию кардии следует отличать от феномена нарушения проходимости кардии, при котором повышается суммарное давление расслабления НПС, однако сохраняется нормальная перистальтика грудного отдела пищевода или отмечается снижение интенсивности сокращения в этом отделе с малыми разрывами.

Наилучших результатов лечения достигают у пациентов с ахалазией II типа. В то же время отсутствие перистальтики (I тип) и выраженную гипермоторную дискинезию грудного отдела пищевода (III тип) можно рассматривать в качестве прогностических критериев высокого риска рецидива ахалазии кардии после кардиодилатации.

Лечение

Существующие методы лечения кардиоспазма и ахалазии кардии (консервативные, эндоскопические, хирургические) направлены на расширение кардии тем или иным способом либо снижение ее тонуса, для того чтобы улучшить прохождение пищи через область пищеводно-желудочного перехода.

Диета и модификация образа жизни

Пациентам с ахалазией кардии необходимо назначить диету по типу пищевого стола с исключением острых и кислых продуктов; пища должна быть теплой, принимать ее нужно медленно, тщательно пережевывая. Оптимальным считается 4- или 5-разовое питание небольшими по объему порциями. Следует также отметить, что существует индивидуальный набор продуктов, усиливающих дисфагию у конкретных пациентов, которые целесообразно исключить из рациона.

После приема пищи не следует принимать горизонтальное положение во избежание ее регургитации. Во время сна пациент не должен находиться в строго горизонтальном положении, так как пища может задерживаться в пищеводе до нескольких часов, а верхний пищеводный сфинктер расслабляется во время сна, что приводит к пассивной регургитации и возможной аспирации дыхательных путей.

Лекарственная терапия

Для консервативного лечения пациентов с ахалазией кардии используют две группы препаратов: блокаторы кальциевых каналов и нитраты. Чаще всего применяют нифедипин и изосорбида мононитрат в дозе 5–10 мг, которые следует принимать за 20–30 мин до приема пищи. Эти лекарственные средства снижают давление НПС в среднем на 47–63%, однако полностью купировать симптомы ахалазии удается редко. Необходимо также помнить о возможных побочных эффектах этих препаратов, из которых наиболее часто возникают головная боль, артериальная гипотензия, головокружение. В связи с этим лекарственную терапию применяют в случае невозможности использовать альтернативные методы при лечении пациентов, ожидающих выполнения пневмокардиодилатации или хирургического лечения, и как сопут-

ствующую терапию у больных с ахалазией кардии, сопровождающейся рефрактерной болью в груди.

Пневмокардиодилатация

При лечении всех больных с ахалазией кардии первично целесообразно использовать неоперативные методы, основным из которых остается ступенчатая баллонная *пневматическая дилатация* (ПД) под флюороскопическим контролем. Эта методика практически вытеснила применявшуюся ранее дилатацию кардии с помощью металлического дилататора Штарка благодаря существенно меньшей травматичности. Эффективность ПД варьирует от 60 до 85% [3, 4, 7, 9, 39, 92, 101, 104 и др.], снижаясь пропорционально количеству проводимых курсов лечения. У 30–40% больных возникает рецидив клинической симптоматики, в связи с чем требуется повторное лечение.

Процедура основана на расширении суженного участка пищеводно-желудочного перехода с помощью кардиодилататора, в результате чего снижается давление НПС и улучшается пассаж пищи по пищеводу. Для этого используют пневмодилататоры, смонтированные на желудочном зонде, которые имеют форму гантели для лучшей фиксации в зоне пищеводно-желудочного перехода (ЗАО «МедСил», Россия). Дилатацию выполняют под рентгенологическим контролем, однако в случаях выраженного расширения, удлинения и деформации пищевода, проявляющейся в значительном отклонении его от продольной оси (С- или S-образный пищевод), проведение пневмодилататора под рентгенологическим контролем затруднено или невозможно. Использование эндоскопической техники позволяет выполнить дилатацию под контролем зрения при заболевании в любой стадии, а также оценить состояние слизистой оболочки в зоне пищеводно-желудочного перехода непосредственно после окончания вмешательства и немедленно диагностировать возникшие осложнения. Эндоскопические вмешательства являются методом выбора при поздних стадиях кардиоспазма и ахалазии кардии у пациентов, у которых высок операционно-анестезиологический риск.

Лечебную процедуру выполняют с помощью кардиодилататора, который надевают на дистальную часть эндоскопа. Диаметр баллона для дилатации кардии в широкой части составляет 30 и 40 мм, в области «тали» — 25 и 30 мм, длина — 12–15 см. Баллон укреплен на полой трубке, внутренний диаметр которой соответствует наружному диаметру эндоскопа и составляет 9–10 мм, длина — 17–20 см. К проксимальному концу баллона присоединена трубка диаметром около 3 мм для инфуляции воздуха или введения воды в баллон. «Талия» в средней части баллона облегчает его фиксацию в кардии.

Шкала Eckardt

Симптомы	Баллы*			
	0	1	2	3
Дисфагия	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Регургитация	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Боли в груди	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Уменьшение массы тела, кг	Нет	<5	5–10	>10

* 0–3 балла — ремиссия, более 4 баллов — неэффективность ПД.

Давление при кардиодилатации повышают постепенно — от 120–160 мм рт. ст. в начале лечения до 300–320 мм рт. ст. в конце курса. Экспозиция составляет 1–2 мин, для достижения эффекта требуется в среднем 4–5 сеансов. Уровень давления контролируют с помощью манометра.

Для проведения дилатации кардии применяют также дилататоры «Rigiflex» («Boston Scientific», МА, США), представляющие собой полиэтиленовые баллоны трех диаметров — 30, 35 и 40 мм. Аналогичные баллоны диаметром 30 и 35 мм производит фирма «Cook Medical» (США).

ПД можно проводить как под рентгенологическим контролем, так и с помощью эндоскопической техники по введенной в желудок через канал эндоскопа направляющей струне. Процедура заключается в установке баллона точно в месте перехода пищевода в желудок. При извитом пищеводе для правильного позиционирования баллона в кардии необходим визуальный контроль, для чего параллельно баллону вводят эндоскоп. Для предупреждения осложнений (перфорация, кровотечение) очень важно избегать форсированной дилатации и повышать давление в баллоне постепенно в течение нескольких сеансов от 160 до 300 мм рт. ст. в течение 40–60 с. Баллон может быть заполнен не только воздухом, но и жидкостью — водой или водорастворимым контрастным веществом для лучшей визуализации. Такая процедура называется гидродилатацией кардии, ее выполняют, как правило, при давлении 0,5–2 атм в течение 2 мин. Уровень давления контролируют с помощью манометра.

Эффективность терапии достаточно высокая, зависит от диаметра кардиодилататора и через 3 года составляет в среднем 74, 86 и 90% при использовании баллонов диаметром 30, 35 и 40 мм соответственно.

После дилатации и для мониторингирования состояния после лечения, которое необходимо проводить 1 раз в год, жалобы пациентов могут быть оценены по шкале Eckardt.

Кроме улучшения клинического течения заболевания, предиктором длительной ремиссии после ПД является давление НПС <10 мм рт. ст., измеренное по окончании процедуры. После ПД необходимо провести контрольное рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием.

На эффективность ПД оказывают положительное влияние ряд факторов, такие как возраст пациентов более 40 лет, II тип ахалазии кардии по данным HRM, начальная стадия заболевания, давление НПС <10 мм рт. ст. после проведенной ранее ПД, эвакуация из пищевода более 50% бариевой взвеси через 1 мин от начала проведения рентгеноскопии с контрастированием. К факторам, оказывающим негативное влияние на эффективность ПД, относят: мужской пол, I и III типы ахалазии по данным HRM, давление НПС >15 мм рт. ст. после ранее выполненной ПД, эвакуация из пищевода менее 50% бариевой взвеси через 1 мин от начала рентгеноскопии пищевода, однократно проведенная ПД с использованием баллона диаметром 30 мм.

Необходимо помнить, что самым тяжелым осложнением ПД, которое наблюдается в 1,5–3% случаев, является перфорация стенки пищевода. Однако использование современных дилататоров и опыт специалистов, выполняющих ПД, позволяют значительно снизить риск ее возникновения. После ПД могут отмечаться также боли в груди, повреждение слизистой оболочки пищевода и гематома, повышение температуры тела и аспирационная пневмония, однако риск их развития очень мал. Достаточно редко после процедуры развивается ГЭРБ.

Введение ботулинтотоксина

Еще в 1994 г. в зарубежной литературе появились сообщения об использовании ботулинового токсина А для эндоскопического лечения кардиоспазма и ахалазии кардии [42, 43, 49, 60, 79 и др.]. Ботулиновый токсин оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру путем блокирования выброса медиатора парасимпатической нервной системы ацетилхолина холинэргическими нейронами и нарушения нервно-мышечной передачи. При этом процесс синтеза и депонирования ацетилхолина в пресинаптической терминали синапса не нарушается [20, 55]. Введение ботулинового токсина А в зону кардии приводит к снижению базального и остаточного давления НПС.

Процедура основана на интрамуральном эндоскопическом введении ботулинового токсина А в НПС в дозе 80–100 ЕД, при этом 1 мл препарата (20–25 ЕД) вводят с помощью иглы диаметром

5 мм для склеротерапии в каждый из четырех квадрантов НПС под визуальным контролем.

Эффективность терапии составляет около 80% в течение 1-го месяца наблюдения, 70% после 3 мес, 50% через 6 мес и около 40% через 1 год, в связи с чем иногда требуется повторная инъекция ботулинового токсина.

Несмотря на безопасность и простоту выполнения, этот метод можно рассматривать в качестве альтернативного варианта только при лечении пациентов, имеющих абсолютные противопоказания к пневмокардиодилатации, эндоскопическому и оперативному вмешательству, особенно если речь идет о лицах старшей возрастной группы, наличии тяжелой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, а также при наличии S-образного пищевода [9].

К факторам, оказывающим негативное влияние на эффективность этого метода, относят: молодой возраст пациентов, мужской пол, высокое давление покоя НПС, отсутствие эффекта от предыдущих инъекций ботулинового токсина, а наиболее выраженный эффект от лечения можно ожидать у людей пожилого возраста и пациентов с ахалазией и выраженной гипермоторной дискинезией грудного отдела пищевода. Следует также отметить, что до настоящего времени в Российской Федерации препарат «Диспорт» не зарегистрирован в качестве средства для применения в гастроэнтерологии, его разрешено использовать лишь в неврологии и косметологии. Для лечения ахалазии кардии препарат применяют в Республике Татарстан по специальному разрешению Министерства здравоохранения этого субъекта РФ.

Хирургическое лечение

При неэффективности нехирургических методов лечения решают вопрос о необходимости выполнения оперативного вмешательства. Следует отметить, что выполняемая в ряде лечебных учреждений эзофагокардиомиотомия по Геллеру, заключающаяся в рассечении мышечной оболочки нижнего конца расширенного сегмента пищевода и кардиальной части желудка по передней и задней стенкам, у 15% больных осложняется развитием ГЭРБ. В связи с этим основным оперативным вмешательством является эзофагокардиомиотомия с неполной фундопликацией для предупреждения рефлюкса. Согласно отдаленным результатам, по эффективности она превосходит ПД, однако из-за травматичности любого оперативного вмешательства, необходимости анестезиологического пособия и вероятности развития послеоперационных осложнений этот метод лечения применяют при неэффективности повторных ПД.

В настоящее время для лечения кардиоспазма широко применяют лапаро- и торакоскопиче-

ские операции, из которых предпочтение отдают лапароскопической миотомии с частичной фундопликацией в различных модификациях, обеспечивающей беспрепятственное прохождение пищи у пациентов с ослабленной моторикой пищевода, с одной стороны, и предупреждающей рефлюкс — с другой [1, 71, 92, 101 и др.]. Эффективность минимально инвазивных вмешательств не уступает таковой открытых хирургических операций — 94 и 84% соответственно, а частота послеоперационных осложнений ниже. К сожалению, после хирургического лечения также в ряде случаев возникает рецидив дисфагии, в связи с чем требуется повторное проведение консервативного, в том числе с использованием эндоскопических методов, или хирургического лечения.

В терминальной стадии заболевания выполняют экстирпацию или субтотальную резекцию пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой, в том числе с применением лапаро- и торакоскопической техники. Показания к выбору метода оперативного вмешательства определяют индивидуально [1, 36 и др.].

В 2007 г. был предложен и апробирован на живых свиньях новый метод лечения ахалазии, заключающийся в обеспечении прямого доступа к мышечному слою пищевода через туннель, созданный в подслизистом слое (один из вариантов NOTES — внутрисосветной эндоскопической хирургии через естественные отверстия) [80]. У человека эта операция, получившая название «пероральная эндоскопическая миотомия» (РОЕМ), впервые выполнена в 2008 г. [62]. С этого времени операцию стали быстро внедрять в клиническую практику, и к настоящему времени она выполнена уже несколькими сотням пациентов [52, 63, 86, 87, 96, 109, 111 и др.].

Авторы рассматривают эту методику в качестве альтернативы баллонной кардиодилатации и эзофагокардиомиотомии по Геллеру. Суть ее состоит в следующем: с помощью специальных инструментов, введенных по инструментальному каналу гибкого эндоскопа, делают продольный надрез слизистой оболочки пищевода на протяжении 1,5–3 см примерно на 10–12 см выше пищеводно-желудочного перехода, через который в подслизистый слой вводят эндоскоп. Вместо воздуха инсуффлируют углекислый газ для предупреждения развития пневмомедиастинума и пневмоперитонеума. Под визуальным контролем на всем протяжении вплоть до малой кривизны желудка как минимум на 3 см ниже пищеводно-желудочного перехода создают туннель между слизистой оболочкой и мышечным слоем путем последовательного пересечения соединительнотканых волокон и сосудов после порционного введения изотонического раствора натрия хлорида с добавлением, как правило, раствора высокой вязкости, чаще всего на основе глицерола

и гиалуроновой кислоты, подкрашенного индигокармином или метиленовым синим для лучшей визуализации. Рассечение волокон выполняют специальными ножами различной формы разных производителей («Olympus», «Fujifilm», «ERBE» и др.). Затем постепенно рассекают циркулярные мышечные волокна в направлении сверху вниз. Дефект в слизистой оболочке клипируют.

РОЕМ — эффективная и достаточно безопасная процедура. Исследователи сообщают об уменьшении выраженности симптомов дисфагии с 10 баллов до 1,3 балла, снижении давления НПС с 52,4 (14,2–80,5) до 19,8 (9,3–42,7) мм рт. ст. в течение в среднем 5 мес. При оценке жалоб пациентов по шкале Eckardt отмечается значительное улучшение состояния: если до операции средняя оценка составляла 7–8 баллов, то после нее у всех пациентов она была ниже 3 баллов, в основном 0–1 балл. Частота развития ГЭРБ варьирует, согласно данным разных авторов, от 0 до 37% [109].

Однако технически эта процедура достаточно сложная и длительная даже в руках опыт-

ных специалистов, выполняют ее под наркозом. Необходимо проведение дальнейших проспективных рандомизированных исследований для оценки ближайших и отдаленных результатов РОЕМ и определения ее места в алгоритме современных методов лечения кардиоспазма и ахалазии кардии.

Прогноз

Ахалазия кардии может быть отнесена к предраковым заболеваниям, поскольку известно, что рак развивается у 3–8% больных с кардиоспазмом и ахалазией кардии и вероятность его возникновения возрастает с увеличением продолжительности заболевания [30, 46], причем не только в кардии, но и в измененном пищеводе. В связи с этим необходимо своевременное выявление и лечение больных с данной патологией. Если оценивать длительность ремиссии после ПД как наиболее эффективного метода лечения, то в течение 5–10 лет она составляет в среднем около 75–90%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Аллахвердян А.С., Мазурин В.С. Неполная косая заднебоковая фундопликация при эзофагокардиомиотомии по поводу ахалазии кардии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2007. - № 6. - С. 32-36. [Allakhverdyan A.S., Mazurin V.S. Incomplete oblique posterolateral fundoplication at esophagocardiomyotomy four cardiac achalasia // Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. - 2007. - No. 6. - p.32-36].
2. Аллахвердян А.С., Мазурин В.С., Тумов А.Г., Фролов А.В. Эзофагокардиомиотомия с частичной переднезадней фундопликацией при лечении ахалазии кардии: Учебное пособие. - М., 2011. - 24 с. [Allakhverdyan A.S., Mazurin V.S., Titov A.G., Frolov A.V. Esophagocardiomyotomy with partial anterior-posterior fundoplication at cardiac achalasia treatment: Manual. - M., 2011. - 24 p.]
3. Ванцян Э.Н., Черноусов А.Ф. Хирургия пищевода. - Современные достижения реконструктивной хирургии: Сб. научных трудов. - М., 1988. - С. 34-37. [Vantsyan E.N., Chernousov A.F. Esophageal surgery. - Modern advances in reconstructive surgery: Abstracts. - M., 1988. - P. 34-37].
4. Василенко В.Х., Суворова Т.А., Гребенев А.Л. Ахалазия кардии. - М.: Медицина, 1976. - 280 с. [Vasilenko V.Kh., Suvorova T.A., Grebenev A.L. Cardiac achalasia. - M.: Medicine, 1976. - 280 p.]
5. Вилявин Г.Д., Соловьев В.И., Тимофеева Т.А. Кардиоспазм. Патогенез, клиника и лечение. - М.: Медицина, 1971. [Vilyavin G.D., Soloviyov V.I., Timofeyeva T.A. Cardiospasm. Pathogenesis, clinical presentation and treatment. - M.: Medicine, 1971].
6. Воронцова Н.И. Изменения вегетативной нервной системы при функциональных заболеваниях пищевода // Клин. мед. - 1966. - № 2. - С. 33-34. [Vorontsova N.I. Changes of autonomous nervous system at functional esophageal diseases // Klin. med. - 1966. - No. 2. - P. 33-34].
7. Гаджиев А.Н. Клиника, диагностика, лечение кардиоспазма, ахалазии кардии и диффузного эзофагоспазма: Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2001. [Gadzhiev A.N. Clinical presentation, diagnosis, treatment of cardiospasm, cardiac achalasia and diffuse esophageal spasm: PhD degree thesis. - M., 2001].
8. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. - М.: РНЦХ РАМН, 1999. - 273 с. [Gallinger Yu.I., Godzhello E.A. Operational endoscopy of the esophagus. - M.: RNTsH Russian Academy of Medical Science, 1999. - 273 p.]
9. Гнилитский Л.А. Отдаленные результаты лечения кардиоспазма и ахалазии кардии методом пневматической кардиодилатации: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1981. [Gnilitsky L.A. Long-term results of treatment of cardiospasm and cardiac achalasia by pneumatic cardiodilation method: PhD degree thesis. - M., 1981].
10. Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия доброкачественных стенозирующих заболеваний пищевода: Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2002. [Godzhello E.A. Operational endoscopy benign stenosing esophagus diseases: MD degree thesis. - M., 2002].
11. Гребенев А.Л. Клиническое значение исследования двигательной функции пищевода: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1964. [Grebenev A.L. Clinical value of esophageal motor function investigation: MD degree thesis. - M., 1964].
12. Гребенев А.Л. Ахалазия кардии (клиника, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1969. [Grebenev A.L. Cardiac achalasia (clinical presentation, diagnosis, treatment): PhD degree thesis. - M., 1969].
13. Гребенев А.Л. Влияние лекарственных препаратов (ацетилхолин, адреналин, папаверин, нитроглицерин и морфин) на двигательную функцию пищевода // Сов. мед. - 1987. - №7. - С. 17-21. [Grebenev A.L. Effect of drugs (acetylcholine, epinephrine, papaverine, nitroglycerin and morphine) on motor function of the esophagus // Sov. med. - 1987. - No. 7. - P. 17-21].

- toxin for achalasia: a placebo controlled trial with follow-up of six months. *Gut* 1995;37(2):A203.
44. *Andersson M., Lundell L., Kostic S., Ruth M., Lönroth H., Kjellin A.* et al. Evaluation of the response to treatment in patients with idiopathic achalasia by the timed barium esophagogram: results from a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2009; 22:264-73.
 45. *Andrews C.N., Anvari M., Dobranowski J.* Laparoscopic Heller's myotomy or botulinum toxin injection for management of esophageal achalasia. Patient choice and treatment outcomes. *Surg Endosc* 1999; 13(8):742-6.
 46. *Arima M., Tasaki K., Tobita K.* et al. X-ray and endoscopic diagnosis of esophageal achalasia. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2000;101(4):327-32.
 47. *Booy J.D., Takata J., Tomlinson G., Urbach D.R.* The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. *Dis Esophagus* 2012 Apr;25(3):209-13.
 48. *Campos G., Vittinghoff E., Rabl C., Takata M., Gadenstätter M., Lin F.* et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2009; 249:45-57.
 49. *Choudry U., Boyce H.W.* A prospective study of the efficacy of botulinum toxin A (BTX) in patients with epiphrenic diverticula. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1885.
 50. *De León A.R., de la Serna J.P., Santiago J.L., Sevilla C., Fernández-Arquero M., de la Concha E.G., Nuñez C., Urcelay E., Vigo A.G.* Association between idiopathic achalasia and IL23R gene. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(7):734-8.
 51. *Eckardt V.F., Stauf B., Bernhard G.* Chest pain in achalasia: patient characteristics and clinical course. *Gastroenterology* 1999;116:1300-4.
 52. *Eleftheriadis N., Inoue H., Ikeda H.* et al. Training in peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8:329-424; doi: 10.2147/TCRM.S32666. Epub 2012 Jul 23.
 53. *Emami M.H., Raisi M., Amini J., Daghighzadeh H.* Achalasia and thyroid disease. *Wld J Gastroenterol* 2007 Jan 28;13(4):594-9.
 54. *Farrokhi F., Vaezi M.F.* Idiopathic (primary) achalasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Sep 26;2:36-8.
 55. *Fiorini A., Corti R.E., Valero J.L.* et al. Botulinum toxin is effective in the short-term treatment of esophageal achalasia. Preliminary results of a randomized trial. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996;26(3):155-7.
 56. *Gockel I., Eckhard V.F., Schmitt T., Junginger T.* Pseudoachalasia: a case series and analysis of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:378-85.
 57. *Gockel I., Müller M., Schumacher J.* Achalasia--a disease of unknown cause that is often diagnosed too late. *Dtsch Arztebl Int* 2012 Mar;109(12):209-14.
 58. *Goldblum J.R., Rice T.W., Richter J.E.* Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology* 1996;111:648-54.
 59. *Hallal C., Kielling C.O., Nunes D.L., Ferreira C.T., Peterson G., Barros S.G., Arruda C.A., Fraga J.C., Goldani H.A.* Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience. *Pediatr Surg Int* 2012 Dec;28(12):1211-7.
 60. *Horgan S., Hudda K., Eubanks T.* et al. Does botulinum toxin injection make esophagomyotomy a more difficult operation? *Surg Endosc* 1999; 13(6):576-9.
 61. *Hurst A.* The treatment of achalasia of the cardia: so-called «cardiospasm». *Lancet* 1927;1:618.
 62. *Inoue H., Minami H., Kobayashi Y.* et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010;42:265-71.
 63. *Inoue H., Tianle K.M., Ikeda H.* et al. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: technique, indication, and outcomes. *Thorac Surg Clin* 2011; 21:519-25.
 64. *Jawaheer D., Seldin M.F., Amos C.I., Chen W.V., Shigeta R., Etzel C., Damle A., Xiao X., Chen D., Lum R.F.* et al. Screening the genome for rheumatoid arthritis susceptibility genes: a replication study and combined analysis of 512 multicase families. *Arthritis Rheum* 2003;48:906-16.
 65. *Joel E.* Richter. Achalasia - An Update. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 16(3):232-42.
 66. *Kashyap P., Farrugia G.* Enteric autoantibodies and gut motility disorders. *Gastroenterol Clin N Am* 2008;37(2):397-410.
 67. *Katada N., Sakuramoto S., Yamashita K., Shibata T., Moriya H., Kikuchi S., Watanabe M.* Recent trends in the management of achalasia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012;18(5):420-8.
 68. *Lee H.R., Lennon V.A., Camilleri M.* et al. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):373-9.
 69. *Lee L.* Swanstrom. Peroral Endoscopic Myotomy for Treatment of Achalasia. *Gastroenterol Hepatol (N. Y.)* 2012 Sep; 8(9):613-5.
 70. *Leeuwenburgh I., Haringsma J., Van Dekken H.* et al. Long-term risk of oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in achalasia patients. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 2006; 7-10.
 71. *Maher J.W.* Thoracoscopic esophagomyotomy for achalasia. *Surg Clin North Am* 2000; 80(5):1501-10.
 72. *Malagelada J.R., Bazzoli F., Elewaut A., Fried M., Krabshuis J.H., Lindberg G., Malfertheiner P., Sharma P., Vakil N.* World Gastroenterology Organisation. Practice Guidelines: Dysphagia, 2007.
 73. *Mearin F., García-González M.A., Strunk M., Zárate N., Malagelada J.R., Lanás A.* Association between achalasia and nitric oxide synthase gene polymorphisms. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1979-84.
 74. *Moore S.W.* Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int* 2008;24:873-83.
 75. *Moses P.L., Ellis L.M., Anees M.R., Ho W., Rothstein R.I., Meddings J.B., Sharkey K.A., Mawe G.M.* Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003 May;52(5):629-36.
 76. *Moskovitz D.N., Robb K.V.* Small cell lung cancer with positive anti-Hu antibodies presenting as gastroparesis. *Can J Gastroenterol* 2002;16(3):171-4.
 77. *Paladini F., Cocco E., Cauli A., Cascino I., Vacca A., Belfiore F., Fiorillo M.T., Mathieu A., Sorrentino R.* A functional polymorphism of the vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene correlates with the presence of HLA-B*2705 in Sardinia. *Genes Immun* 2008;9:659-67.
 78. *Paladini F., Cocco E., Cascino I., Belfiore F., Badiali D., Piretta L., Alghisi F., Anzini F., Fiorillo M.T., Corazzari E.* et al. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:597-602.
 79. *Pasricha P.J., Ravich W.J., Hendrix T.R.* et al. Botulinum toxin for achalasia: a double-blind placebo-controlled trial. New Orleans, USA: Abstracts from Digestive Diseases Week; 1994. 449 p.
 80. *Pasricha P.J., Hawarl R., Ahmed I.* et al. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy.* 2007; 39:9:761-4.
 81. *Park W., Vaezi M.F.* Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1404-14.
 82. *Pohl D., Tutuian R.* Achalasia: an overview of diagnosis and treatment. *Gastrointest Liver Dis* 2007 Sep;16(3):297-303.
 83. *Pretap N., Kalapala R., Darrissetty S., Joshi N., Ramchandani M., Banerjee R.* et al. Achalasia cardia subtyping by high-resolution manometry predicts the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:48-53.
 84. *Quidute A.R., de Freitas E.V., de Lima T.G., Feitosa A.M., dos Santos J.P., Correia J.W.* Achalasia

- and thyroid disease: possible autoimmune connection? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012;56(9):677-82.
85. Ren Y., Ke M., Fang X., Zhu L., Sun X., Wang Z., Wang R., Wei Z., Wen P., Xin H., Chang M. Response of esophagus to high and low temperatures in patients with achalasia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18(4):391-8.
86. Ren Z., Zhong Y., Zhou P. et al. Perioperative management and treatment for complications during and after peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia (EA) (data from 119 cases). *Surg Endoscop* 2012; 26 (11):3267-72.
87. Von Renteln D., Inoue H., Minami H. et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(3):411-7.
88. Robert E. Kirsch, Gianrico Farrugia, Sean J. Pittcock, Donald O. Castell, Vanda A. Lennon. Neural Autoantibody Profile of Primary Achalasia. *Dig Dis Sci* 2010 Feb; 55(2):307-11.
89. Ruiz-de-León A., Mendoza J., Sevilla-Mantilla C. et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci* 2002;47:15-9.
90. Santiago J.L., Martínez A., Benito M.S., Ruiz de León A., Mendoza J.L., Fernández-Arquero M., Figueredo M.A., de la Concha E.G., Urcelay E. Gender-specific association of the PTPN22 C1858T polymorphism with achalasia. *Hum Immunol* 2007;68:867-70.
91. Seng-Kee Chuah, Pin-I Hsu, Keng-Liang Wu, Deng-Chyang Wu, Wei-Chen Tai and Chi-Sin Changchien. 2011 update on esophageal achalasia. *Wld J Gastroenterol* 2012 April 14; 18(14):1573-8.
92. Schneider J.H., Manncke K., Grund K.E., Becker H.D. Differential achalasia therapy. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998;115:1139-42.
93. Spechler S.J., Souza R.F., Rosenberg S.J., Ruben R.A., Goyal R.K. Heartburn in patients with achalasia. *Gut* 1995;37:305-8.
94. Spechler S.J. Clinical manifestation and diagnosis of achalasia. Vol. 33. In: *Wellesley R.*, editor. *UpToDate in Gastroenterology and Hepatology*, UpToDate Inc. Last assessed Nov; 2008.
95. Sreedharan S.P., Huang J.X., Cheung M.C., Goetzl E.J. Structure, expression, and chromosomal localization of the type I human vasoactive intestinal peptide receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:2939-43.
96. Stavropoulos S.N., Modayil R.J., Friedel D., Savides T. The International Per Oral Endoscopic Myotomy Survey (IPOEMS): a snapshot of the global POEM experience. *Surg Endoscop* 2013; 27(9):3322-38.
97. Stavros N. Stavropoulos, David Friedel, Rani Modayil, Shahzad Iqbal, James H. Grendell. Endoscopic approaches to treatment of achalasia. *Ther Adv Gastroenterol* 2013 March; 6(2):115-35.
98. Tullio-Pelet A., Salomon R., Hadj-Rabia S. et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A. *Nat Genet* 2000;26:332-5.
99. Uday C. Ghoshal, Sunil B. Daschakraborty, Renu Singh. Pathogenesis of achalasia cardia. *Wld J Gastroenterol* 2012 June 28; 18(24):3050-7.
100. Ulla J.L., Fernandez-Salgado E., Alvarez V., Ibañez A., Soto S., Carpio D., Vazquez-Sanluis J., Ledo L., Vazquez-Astray E. Pseudoachalasia of the cardia secondary to nongastrointestinal neoplasia. *Dysphagia* 2008 Jun;23(2):122-6.
101. Vaezi M.F., Richter J.E. Current therapies for achalasia: comparison and efficacy. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27(1):21-35.
102. Van Oene M., Wintle R.F., Liu X., Yazdanpanah M., Gu X., Newman B., Kwan A., Johnson B., Owen J., Greer W. et al. Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not Crohn's disease, in Canadian populations. *Arthritis Rheum* 2005;52:1993-8.
103. Vantrappen G., Hellemans J., Deloof W., Valembais P., Vandenbroucke J. Treatment of achalasia with pneumatic dilatations. *Gut* 1971;12:268-75.
104. Vecchio R., Palazzo F., Di Franco F. et al. Esophageal achalasia. Personal experience with 76 patients. *G Chir* 1999; 20(8-9):345-7.
105. Vela M.F., Vaezi M.F. Cost-assessment of alternative management strategies for achalasia. *Exp Opin Pharmacother* 2003;4:2019-25.
106. Vigo A.G., Martínez A., de la Concha E.G., Urcelay E., Ruiz de León A. Suggested association of NOS2A polymorphism in idiopathic achalasia: no evidence in a large case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1326-7.
107. Villanacci V., Annese V., Cuttitta A., Fisogni S., Scaramuzzi G., De Santo E., Corazzi N., Bassotti G. An immunohistochemical study of the myenteric plexus in idiopathic achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:407-10.
108. Williams T. *Pharmaceutice ratioalis sive diatribe de medicamentarum operationibus in humano corpore*. London: Hagia Comitit, 1674.
109. Yang D., Wagh M.S. Peroral Endoscopic Myotomy for the Treatment of Achalasia: An Analysis. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy Volume 2013 (2013)*, Article ID 389596, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/389596>.
110. Zarate N., Mearin F., Gil-Vernet J.M., Camarasa F., Malagelada J.R. Achalasia and Down's syndrome: coincidental association or something else? *Am J Gastroenterol* 1999;94:1674-7.
111. Zhou P.-H., Yao L., Zhang Y.-Q. et al. PerOral Endoscopic Myotomy (POEM) for Esophageal Achalasia: 205 Cases Report. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012;75(4. Suppl.):AB132-AB133.

Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

М.В. Маевская, М.А. Морозова

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

Options of dyslipidemia treatment at non-alcoholic fatty liver disease

M.V. Mayevskaya, M.A. Morozova

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

Цель обзора. Рассмотреть различные варианты коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Основные положения. НАЖБП встречается у 20–30% взрослого населения. В Российской Федерации ее частота составляет 37,1%.

У большинства пациентов с НАЖБП имеет место выраженное нарушение липидного обмена. В крупных клинических исследованиях было показано, что дислипидемия значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшает жизненный прогноз таких больных.

В представленном обзоре обсуждаются возможности применения нескольких терапевтических агентов для коррекции дислипидемии при НАЖБП — фенофибрат, *омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты* (*омега-3-ПНЖК*) и *S-аденозилметионин* (SAMe).

Основанием для применения фенофибрата у пациентов с НАЖБП служат результаты многочисленных экспериментов и нескольких клинических исследований. В опытах на животных была показана положительная роль фенофибрата как агониста PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha; α -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом) в профилактике и лече-

Aim of review. To consider different treatment options for dyslipidemia in *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD).

Summary. NAFLD occurs in 20–30% of adult population. In the Russian Federation its rate is estimated as high as 37,1%.

In the most of NAFLD cases severe disorder of lipid metabolism takes place. In large clinical trials it was demonstrated that the dyslipidemia significantly increases cardiovascular risks and worsens life expectancy in these patients.

In the present overview treatment options of several therapeutic agents for dyslipidemia treatment at NAFLD are discussed: fenofibrate, *omega-3 polyunsaturated fatty acids* (*omega-3-PUFAs*) and *S-adenosylmethionine* (SAM).

Results of numerous experiments and several clinical trials form the basis for fenofibrate administration for NAFLD patients. In animal experiments the positive role of fenofibrate as PPAR α agonist was demonstrated (Peroxisome proliferator activated receptor alpha) for NAFLD prevention and treatment. Results of several studies published at the moment demonstrate that at NAFLD lipid metabolism markers, and serum transaminase levels normalize, sensitivity to insulin increases, the liver histology pattern improves at fenofibrate

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V. - MD, PhD, professor, chief research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: maevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Получено: 29.04.16

Received: 29.04.16

нии НАЖБП. Результаты нескольких опубликованных на данный момент исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с НАЖБП на фоне приема фенофибрат нормализуются показатели липидного обмена, уровень сывороточных трансаминаз, повышается чувствительность к инсулину, улучшается гистологическая картина в печени. Для уточнения эффективности и безопасности применения препарата требуется проведение более масштабных клинических испытаний.

Еще одной возможностью коррекции нарушений липидного обмена у рассматриваемой группы пациентов представляется назначение препаратов омега-3-ПНЖК. Эти вещества занимают немаловажное место в обмене липидов посредством регуляции экспрессии генов (в том числе PPAR α), участвующих в метаболизме липидов и глюкозы. Проведенные клинические исследования позволяют ожидать хороший терапевтический эффект при назначении данных препаратов пациентам с НАЖБП.

В обзоре также представлены результаты экспериментов, посвященных изучению роли SAdE в патогенезе НАЖБП и нарушениях липидного обмена при данной патологии.

Заключение. В настоящее время накоплены сведения о патогенезе нарушений липидного обмена при НАЖБП. Большое количество экспериментов и ряд клинических исследований позволяют предположить положительное действие таких препаратов, как фенофибрат, омега-3-ПНЖК и SAdE для коррекции дислипидемии. Необходимо проведение дальнейших полноценных исследований в этой области.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, дислипидемия, фенофибрат, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, S-аденозилметионин.

treatment. Specification of efficacy and safety of application of the drug requires more large-scale clinical studies.

Omega-3-PUFAs is one more option in the lipid metabolism disorders treatment in this group of patients. These substances play important role in lipid metabolism regulating expression of the genes (including PPAR α) involved in lipid and glucose metabolism. Available clinical trials demonstrate high therapeutical effect of these agents at NAFLD.

In the review results of the experimental studies investigating the role of SAM in NAFLD pathogenesis and disorders of lipid metabolism is presented.

Conclusion. Now data on a pathogenesis of lipid metabolism disorders at NAFLD are accumulated. The bulk of experimental data and series of clinical trials allow to assume positive affect of such drugs as phenofibrate, omega-3-PUFA and SAdE for treatment of dyslipidemia. Further high-grade studies in this area is necessary.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, dyslipidemia, phenofibrate, omega-3 polyunsaturated fatty acids, S-adenosyl-methionine.

Для цитирования: Маевская М.В., Морозова М.А. Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):55-61

For citation: Mayevskaya M.V., Morozova M.A. Options of dyslipidemia treatment at non-alcoholic fatty liver disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):55-61

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. По данным популяционных исследований, частота НАЖБП варьирует в различных странах и в среднем составляет 20–30% [22]. В Российской Федерации она достигает 37,1%, что выводит НАЖБП на первое место среди заболеваний печени [1].

По современным представлениям болезнь развивается в результате накопления избыточного количества *триглицеридов* (ТГ) и других производных *холестерина* (ХС) в гепатоцитах, что является следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул.

В качестве основного звена патогенеза НАЖБП рассматриваются инсулинорезистентность и изме-

нение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена — лептина, адипонектина и др. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. В условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в печени усиливается синтез ТГ, возрастает секреция *липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП) и апопротеина В. Происходит снижение активности липопротеидлипазы, влекущее за собой замедление катаболизма ЛПОНП и липидов, поступающих из кишечника в составе хиломикронов и их остатков. Повышается активность печеночной липазы и ускоряется гидролиз обогащенных триглицеридами *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП) и *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП); образуются модифицированные ЛПНП и снижается уровень ЛПВП.

Сочетание повышенного синтеза и замедления элиминации ЛПОНП ведет к увеличению концентрации липопротеинов, обогащенных триглицеридами. Ускоряется обмен липидов с помощью протеина, переносящего эфиры ХС между ЛПОНП и ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП. Происходит обогащение триглицеридами и обеднение эфирами ХС ЛПВП. Высокий уровень инсулина и ТГ способствует снижению содержания холестерина ЛПВП в сыворотке крови.

Все указанные нарушения приводят к развитию дислипидемии, которая характеризуется: гипертриглицеридемией, повышенным уровнем ХС ЛПНП, снижением концентрации ХС ЛПВП, повышением уровня аполипопротеина В, увеличением содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП, а также высоким уровнем *свободных жирных кислот* (СЖК) плазмы и выраженным подъемом уровня липопротеидов, богатых триглицеридами [2]. Такой вариант дислипидемии встречается у 60–70% пациентов с НАЖБП. Хорошо известно, что подобные изменения липидного спектра ассоциированы с высоким риском развития *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ) [3].

S. Lin и соавт. опубликовали результаты исследования, включавшего 2088 пациентов. По данным авторов, у больных НАЖБП существенно повышается риск развития ишемической болезни сердца [14].

В другой работе среди 2839 пациентов с *сахарным диабетом 2-го типа* (СД 2) распространенность коронарных, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических сосудов была выше у лиц с сопутствующей НАЖБП [3]. Как и в проспективном исследовании G. Targher и соавт., включавшем 2103 пациента с СД2 (период наблюдения 6,5 года), у больных с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями была выявлена повышенная частота НАЖБП по сравнению с пациентами без ССЗ, вне зависимости от наличия других факторов риска [27]. В другом когортном исследовании с периодом наблюдения 7,3 года ($n=4160$) у пациентов с НАЖБП была повышена как общая смертность, так и смертность от ССЗ [3]. Подобные результаты получены и в исследовании с периодом наблюдения 14 лет — риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гистологически верифицированным НАСГ был в 2 раза выше, чем в популяции [3]. Но, несмотря на имеющиеся данные, остается не вполне ясным, можно ли рассценивать НАЖБП как самостоятельный фактор риска развития ССЗ, либо указанная ассоциация связана с наличием других метаболических факторов.

Современные международные стандарты лечения НАЖБП включают рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела за счет

уменьшения калорийности рациона и повышения уровня физической активности, применению витамина Е, метформина и ниоглитазона у ряда пациентов с гистологически верифицированной НАЖБП, однако эффективность медикаментозной терапии у данной категории больных требует дальнейшего изучения и не получила окончательного одобрения действующими международными стандартами [6]. Учитывая патогенетические особенности развития НАЖБП и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний у таких пациентов, проблема своевременной коррекции дислипидемии у этой группы больных представляется крайне актуальной.

Как правило, для коррекции нарушений липидного обмена применяют статины. В нескольких клинических исследованиях была показана безопасность использования препаратов данной группы у пациентов с НАЖБП. Вместе с тем в повседневной клинической практике применение статинов у лиц с высоким уровнем сывороточных трансаминаз ограничено [3].

В представленном обзоре мы рассмотрим некоторые другие стратегии коррекции дислипидемии, профилактики и лечения НАЖБП.

В последнее время гепатологами обсуждается эффективность применения при НАЖБП производных фиброевой кислоты (фибратов). Препараты этой группы преимущественно снижают уровень ТГ, умеренно повышают уровень ХС ЛПВП и обладают рядом плейотропных эффектов. Принимая во внимание, что действие фибратов реализуется за счет активации *пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора* (PPAR α), применение их при НАЖБП представляется весьма логичным. Данные рецепторы контролируют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм липидов и глюкозы, участвуют в процессах воспаления и фиброза в печени. PPAR α экспрессируются главным образом в гепатоцитах, уменьшая накопление липидов, в основном за счет регуляции транспорта *жирных кислот* (ЖК) и уменьшения бета-окисления [23]. Показано, что мыши с дефицитом PPAR α более склонны к развитию жировой дистрофии печени и НАСГ [12].

Одним из наиболее часто применяемых фибратов является фенофибрат. С целью коррекции дислипидемии данный препарат назначают самостоятельно или в комбинации со статинами. Применение фенофибрата позволяет значительно снизить уровень ТГ и повысить уровень ХС ЛПВП, что способствует замедлению прогрессирования атеросклероза, снижению риска развития ССЗ [12]. Кроме того, он обладает противовоспалительным, антитромботическим действием, улучшая при этом функции эндотелия, особенно у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа. Противовоспалительные и антиоксидантные свойства препарата реализуются за счет

снижения экспрессии генов медиаторов воспаления (*фактор некроза опухолей альфа* — TNF- α , MCP-1, VCAM-1 и ICAM-1), снижения перекисного окисления липидов и формирования активных форм кислорода.

Фенофибрат способствует усилению экспрессии генов, отвечающих за бета-окисление ЖК. Он может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину вследствие снижения накопления липидов в печени и мышцах, повышает экспрессию и уровень в плазме адипонектина. Помимо повышения чувствительности к инсулину данный адипокин усиливает окисление ЖК в печени и оказывает противовоспалительное и противомифротическое действие [4, 11–13, 23]. Описанные свойства фенофибрата позволили выдвинуть гипотезу о возможной эффективности его применения при НАЖБП, подтвержденную в дальнейшем в ряде экспериментов.

У мышей, получавших питание с повышенным содержанием жиров, использование фенофибрата предотвращало набор веса и повышение концентрации циркулирующих ТГ и СЖК, отмечалось снижение накопления триглицеридов в печени, улучшение гистологической картины, уменьшение некровоспаления и отложения коллагена [12]. Данные о том, что снижение экспрессии генов воспаления наблюдалось сразу после начала лечения до развития стеатоза печени, позволяют предположить возможную протективную роль фенофибрата при НАСГ [24]. В другом эксперименте у мышей с ожирением, дислипидемией и инсулинорезистентностью применение препарата приводило к повышению чувствительности к инсулину, улучшало морфологическую картину в печени, что сопровождалось снижением активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) [7].

Эффективность использования фенофибрата и комбинации с другими терапевтическими агентами у пациентов с НАЖБП изучалась в нескольких клинических исследованиях. В одном из них 16 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП получали фенофибрат 200 мг/сут в течение 48 недель. На фоне лечения отмечалось значительное улучшение показателей липидного профиля и чувствительности к инсулину, значительно снизился уровень сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза. Доля пациентов с повышенной активностью сывороточной АлАТ и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) составила до начала терапии 93,7 и 50% соответственно, после окончания лечения — 62,5 и 18,7%. Повторное гистологическое исследование ткани печени после завершения терапии показало достоверное уменьшение выраженности баллонной дегенерации гепатоцитов [12].

Целью исследования, опубликованного в 2015 г., были оценка и сравнение эффективности применения фенофибрата и его комбинации с пенток-

сифиллином у 90 пациентов с НАЖБП. Больные были рандомизированы в две группы: первая получала фенофибрат 300 мг/сут, вторая — 300 мг/сут препарата в комбинации с пентоксифиллином 1200 мг/сут в течение 24 недель. До и после лечения исследовались биохимические параметры крови, отражающие активность заболевания печени, показатели липидного обмена, уровни TNF- α , гиалуроновой кислоты, трансформирующего фактора роста бета 1, инсулина, глюкозы, проводилась эластометрия печени. Анализ результатов показал, что применение комбинации фенофибрата и пентоксифиллина приводит к существенному улучшению показателей воспаления и фиброза печени по сравнению с монотерапией фенофибратом. Авторы исследования предлагают комбинацию пентоксифиллина и фенофибрата в качестве новой терапевтической стратегии у пациентов с НАЖБП [9].

В ретроспективном наблюдательном исследовании были проанализированы функциональные печеночные тесты у 118 больных до и после лечения фибратами — активность АлАТ, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), *щелочной фосфатазы* (ЩФ). В изучаемой группе 106 пациентов получали фенофибрат, 12 — безафибрат. На фоне лечения отмечалось статистически значимое снижение уровней АлАТ, ГГТП и ЩФ. Проведенный регрессионный анализ не выявил корреляции между изменениями функциональных печеночных тестов и исходным уровнем ХС, ТГ, ЛПВП, количеством употребляемого алкоголя, длительностью терапии, полом обследуемых, сопутствующим приемом статинов, наличием диабета [10].

Таким образом, на основании имеющихся на данный момент результатов клинических исследований можно сделать вывод, что применение фенофибрата у пациентов с НАЖБП может быть полезно с точки зрения как его гиполипидемических свойств, способности повышать чувствительность тканей к инсулину, так и противовоспалительных и антифибротических эффектов. В настоящее время сложно сформулировать окончательные рекомендации по использованию фенофибрата при НАЖБП. Для уточнения безопасности наиболее эффективной дозы требуется проведение более масштабных клинических исследований с большим объемом выборки, гистологическим подтверждением диагноза и динамики изменений в печени.

Еще одной возможностью коррекции дислипидемии при НАЖБП является применение препаратов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Патогенетическим обоснованием применения данных препаратов при НАЖБП служит то, что омега-3 ПНЖК, особенно *эйкозапентаеновая кислота* (ЕРА) и *докозагексаеновая кислота*, могут контролировать гликолиз и липоге-

нез в печени путем регуляции транскрипции генов (PPAR α , PPAR γ , SREBP-1 — Sterol regulatory element-binding protein — протеин, связывающий регулирующие элементы стерола-1; ChREBP — Carbohydrate response element binding protein — белок, связывающий элемент ответа углеводов), а также генов, отвечающих за выработку провоспалительных цитокинов TNF- α и интерлейкина-6. Активация PPAR приводит к повышению окисления ЖК и увеличению чувствительности тканей к инсулину, снижению эндогенного образования липидов путем ингибирования экспрессии и процессинга SREBP-1, который в ответ на повышение уровня глюкозы и инсулина стимулирует транскрипцию нескольких липогенных и гликолитических генов [8].

В экспериментах получены данные о роли дефицита омега-3 ПНЖК в развитии НАЖБП. У грызунов ограничение поступления омега-3 ПНЖК с пищей способствовало быстрому развитию стеатоза и инсулинорезистентности. В то же время в нескольких работах отмечен протективный эффект препарата. Так, добавление к диете у лептин-дефицитных мышей с ожирением омега-3 ПНЖК приводило к обратному развитию стеатоза печени. В других экспериментах у крыс и мышей с НАЖБП на фоне диеты, обогащенной омега-3 ПНЖК, повышалась чувствительность к инсулину, снижалось содержание ТГ в печени, уменьшалась выраженность стеатогепатита [8, 14, 20]. Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о положительных эффектах омега-3 ПНЖК, что послужило поводом для проведения клинических исследований у пациентов с НАЖБП.

М. Саранни и соавт. изучали влияние длительного применения омега-3 ПНЖК у 56 больных с ультразвуковыми признаками НАЖБП: 42 пациента принимали препарат в дозе 1 г/сут в течение 12 месяцев, 14 — не получали терапию. В конце лечения у всех принимавших омега-3 ПНЖК отмечено статистически значимое снижение в плазме уровня ТГ, сывороточных трансаминаз, глюкозы, улучшение ультразвуковых характеристик печени (количественная оценка содержания жира и доплеровский перфузионный индекс) в сравнении с наблюдениями при отсутствии лечения [5].

В другом исследовании 40 пациентов с НАЖБП были рандомизированы в две группы: первая получала омега-3 ПНЖК в дозе 2 г/сут в комбинации с соблюдением диеты, рекомендованной Американской кардиологической ассоциацией, вторая — только придерживалась диеты. Продолжительность наблюдений составила 6 месяцев. В конце исследования у пациентов первой группы выявлено достоверное снижение уровней ТГ, АлАТ, TNF- α и индекса НОМА; у 33,4% отмечена регрессия признаков стеатоза

печени. В группе пациентов, соблюдавших диету и не принимавших омега-3 ПНЖК, подобных статистически значимых изменений не обнаружено [25].

F.S. Zhu и соавт. провели рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, включавшее 144 пациента с НАЖБП и дислипидемией. В первой группе больные соблюдали диету и получали препарат, содержащий ПНЖК в дозе 2 г 3 раза в сутки, во второй группе придерживались диеты и принимали плацебо 2 г 3 раза в сутки. В течение 24 недель лечения оценивались показатели липидного спектра, уровень АлАТ, ультразвуковые изменения ткани печени, самочувствие пациентов (выраженность боли и дискомфорта в правом подреберье, наличие слабости и тошноты). После окончания терапии у получавших омега-3 ПНЖК статистически достоверно снижались уровни ТГ, АлАТ, уменьшалась выраженность субъективных симптомов, у 19,7% наблюдалась нормальная ультразвуковая картина, у 53,0% установлено значимое улучшение ультразвуковых характеристик. В группе плацебо только у 7,4% пациентов отмечена регрессия стеатоза, у 35,3% — некоторое улучшение ультразвуковых показателей; у 64,7% больных данной группы никаких изменений зафиксировано не было [29].

N. Tanaka и соавт. включили в исследование 23 пациента с гистологически верифицированным диагнозом НАСГ, которым назначали 2,7 г/сут ЕРА в течение 12 месяцев. В процессе исследования определяли уровень сывороточных трансаминаз, ультразвуковые характеристики ткани печени; гистологическую картину оценивали при помощи гистологической шкалы активности НАЖБП (NAFLD activity score). У всех пациентов наблюдалось значительное улучшение биохимических параметров; у лиц, которым была проведена повторная биопсия печени, отмечалось статистически значимое снижение выраженности воспаления, стеатоза и фиброза [26].

Анализируя результаты опубликованных исследований, обзоров и мета-анализов, можно сделать вывод, что применение препаратов омега-3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП приводит к нормализации показателей липидного обмена, уровня сывороточных трансаминаз, улучшению самочувствия пациентов, нормализации стеатоза [20].

S-аденозилметионин в течение многих лет применяется у пациентов с НАЖБП в качестве гепатопротектора. Мы рассмотрим результаты ряда экспериментов, свидетельствующих о немаловажной роли SAdMe в липидном обмене при НАЖБП.

SAdMe образуется из метионина и аденозинтрифосфата при участии *метионинаденозилтрансферазы* (MAT), его катаболизм осуществляется посредством *глицин-N-метилтрансферазы* (GNMT). Изоферменты MAT состоят из двух субъединиц $\alpha 1$ и $\alpha 2$, которые кодируются гена-

ми MAT 1A и MAT 2A соответственно. MAT 1A в основном экспрессируется в гепатоцитах, тогда как MAT 2A представлен более широко. SAME превращается в *S-аденозилгомоцистеин* (SAH), в дальнейшем SAH подвергается гидролизу при участии SAH-гидролазы с образованием гомоцистеина и аденозина. SAME преобразует фосфатидилэтаноламин в фосфатидилхолин с помощью фермента *фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы* (PEMT). SAME может влиять на патогенез НАЖБП, выполняя как роль молекулы-предшественника в синтезе глутатиона, так и функцию донора метильной группы в синтезе фосфатидилхолина, который требуется для сборки ЛПОНП и экспорта триглицеридов печенью [21].

Опубликованы данные о том, что при НАЖБП нарушается синтез фермента MAT, что приводит к снижению концентрации SAME [19]. Низкое содержание SAME в печени снижает секрецию ТГ в форме ЛПОНП, способствуя дальнейшему развитию НАЖБП. В экспериментах у грызунов, получавших диету, не содержащую метионин и холин (MCD-диета), отмечалось истощение запасов SAME в печени, что сопровождалось развитием гистологических признаков стеатогепатита и фиброза. Схожие изменения выявлены у мышей MATO, не имеющих гена MAT 1A и соответственно не способных синтезировать SAME. Интересно, что еще до возникновения четких гистологических признаков НАЖБП отсутствие гена MAT 1A приводит к выраженному нарушению метаболизма липидов, обусловленному, в первую очередь, дефицитом SAME. В эксперименте у таких мышей на фоне приема SAME наблюдалась нормализация показателей липидного профиля и гистологической картины [18, 19]. Авторы исследования выдвинули гипотезу, что снижение уровня SAME в печени может быть триггерным фактором, вызывающим развитие НАСГ у пациентов со стеатозом [19].

Привлекают внимание результаты доклинических исследований, показавших роль восполнения дефицита SAME в прекращении прогрессирования НАЖБП. У мышей MATO в возрасте 3 месяцев наблюдалось снижение мобилизации запасов ТГ, нарушение секреции ЛПОНП и синтеза фосфатидилхолина посредством PEMT. При применении SAME в течение 7 дней происходило восполнение дефицита структуры ЛПОНП и секретируемых липопротеинов [19].

С другой стороны, интересны результаты недавно опубликованного исследования, целью которого было изучение нарушений метабо-

лизма ЛПОНП при высоких уровнях SAME. Обнаружено, что у мышей выключение гена GNMT приводит к 40-кратному повышению содержания SAME (модель НАЖБП с высоким уровнем SAME), что способствует высвобождению из печени ТГ в виде ЛПОНП [16]. В результате нарушения образования ЛПОНП секретируются их более крупные частицы с низким уровнем фосфатидилэтаноламина и высокой концентрацией ТГ и ApoE. Все это сопряжено с увеличением клиренса ЛПОНП и снижением сывороточного содержания ТГ. После нормализации уровня SAME структурные характеристики, секреция и метаболизм ЛПОНП восстанавливаются. Авторы работы делают вывод, что при избытке SAME в печени нарушаются образование и структура ЛПОНП, увеличивается их клиренс, что приводит к увеличению транспорта ЛПОНП в ткани [17].

В настоящее время клинические исследования по вопросам терапевтического влияния SAME на НАЖБП ограничены открытыми наблюдательными исследованиями, что требует проведения дополнительных широкомасштабных клинических наблюдений для подтверждения экспериментальных данных и включения SAME в схемы комплексной коррекции дислипидемии при НАЖБП.

Заключение

У большинства пациентов НАЖБП сопровождается дислипидемией, коррекция которой крайне важна для улучшения прогноза заболевания. Патогенетически оправданным представляется применение с этой целью фенофибрата. Однако необходимо проведение более фундаментальных исследований по применению фенофибрата при НАЖБП ввиду того, что опубликованные на сегодняшний момент исследования имеют ряд ограничений и не позволяют сформулировать четкие рекомендации.

Другой возможностью коррекции дислипидемии при НАЖБП является назначение пациентам препаратов омега-3 ПНЖК. Результаты проведенных экспериментов и клинических исследований демонстрируют их эффективность, проявляющуюся в нормализации показателей липидного обмена, улучшении гистологической картины, самочувствия пациентов.

Результаты экспериментов, проведенных в отношении роли SAME в патогенезе НАЖБП и нарушений липидного обмена, также позволяют предположить положительное влияние назначения указанного препарата пациентам с НАЖБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Методические рекомендации для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015. [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: practical guidelines/ Under the ed.: V.T. Ivashkin. M., 2015].
2. Драпкина О.М. Нарушения липидного обмена у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Справочник поликлинического врача 2009; 6:9-13. [Drapkina O.M. Disorders of lipid metabolism at patients with non-alcoholic fatty liver disease. Manual for primary care physicians 2009; 6:9-13 p.]
3. Bril F., Lomonaco R., Cusi K. The challenge of managing dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Clin Lipidol 2012; 7(4):471-81.
4. Buldak L., Dulawa-Buldak A., et al. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose. Int J Clin Pharmacol Ther 2012; 50:805-13.
5. Capanni M., Calella F., Biagini M.R., Genise S., Raimondi L., Bedogni G., et al. Prolonged n3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:1143-51.
6. Chalasani N., Jonnossi Z., Lavine I.E., Diehl A.M., 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. Hepatology 2012; 55(6):2005-23.
7. Cong W.N., Tao R.Y., Tian J.Y., Liu G.T., Ye F. The establishment of a novel non-alcoholic steatohepatitis model accompanied with obesity and insulin resistance in mice. Life Sci 2008; 82(19-20):983-90.
8. Di Minno M.N., Russolillo A., et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2012; 7; 18(41):5839-47.
9. El-Haggar S.M., Mostafa T.M. Comparative clinical study between the effect of fenofibrate alone and its combination with pentoxifylline on biochemical parameters and liver stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Int 2015; 9(3):471-9.
10. Gandhi N., Lenton R., Bhartia M., Abbas A., Raju J., Ramachandran S. Effect of fibrate treatment on liver function tests in patients with the metabolic syndrome. Springerplus 2014; 3:14.
11. Koh K., Quon M., et al. Significant differential effects of omega-3 fatty acids and fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. Atherosclerosis 2012; 220:537-44.
12. Kostapanos M., Kei A., Elisaf M. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol 2013; 5(9):470-8.
13. Li X.M., Li Y., et al. Combination therapy with metformin and fenofibrate for insulin resistance in obesity. J Int Med Res 2011; 39:1876-82.
14. Lin S., Xiao K., Liu Y., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for non-alcoholic fatty liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11.
15. Mantena S., King A., Andringa K., et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol and obesity induced fatty liver diseases. Free Radic Biol Med 2008; 44(7):1259-72.
16. Martínez-Chantar M.L., Vázquez-Chantada M., Ariz U., Martínez N., Varela M., Luka Z., et al. Loss of the glycine N-methyltransferase gene leads to steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. Hepatology 2008; 47(4):1191-9.
17. Martínez-Uña M., Varela-Rey M., Mestre D., et al. S-adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2015; 62:673-81.
18. Mato J., et al. A metabolic definition of NASH and its resolution by S-adenosylmethionine in MAT1A-Ko mice. J Hepatol 2015; 62:263-864.
19. Noureddin M., Mato J., Lu S. Non-alcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. Exp Biol Med (Maywood) Exp Biol Med 2015:1-12.
20. Parker H., Johnson N., et al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2012; 56:944-51.
21. Quentin M., Christopher P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. J Hepatol 2012; 57 (5):1097-109.
22. Ratz V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol 2010; 53:372-3884.
23. Shin S.J., Lim J.H., et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate prevents high-fat diet-induced renal lipotoxicity in spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res 2009; 32:835-45.
24. Shiri-Sverdlov R., Wouters K., et al. Early diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in APOE2 knock-in mice and its prevention by fibrates. J Hepatol 2006; 44:732-41.
25. Spadaro L., Magliocco O., et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis 2008; 40:194-9.
26. Tanaka N., Sano K., Horiuchi A., Tanaka E., Kiyosawa K., Aoyama T. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves non-alcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 2008; 42:413-8.
27. Targher G., Bertolini L., Rodella S., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2007; 30(8):2119-21.
28. Vendemiale G., Altomare E., et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic/ Glutathione in patients with liver disease. Scand J Gastroenterol 1989; 24:407-15.
29. Zhu F.S., Liu S., Chen X.M., Huang Z.G., Zhang D.W. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on non-alcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. World J Gastroenterol 2008; 14:6395-400.

Эластография печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены: пилотное исследование

М.Ю. Надинская¹, Е.О. Люсина¹, Ч.С. Павлов^{1,2}

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский отдел инновационной терапии Научно-образовательного клинического центра инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Liver and spleen elastography in diagnosis of extrahepatic portal vein obstruction: pilot study

M.Yu. Nadinskaya¹, Ye.O. Liusina¹, Ch.S. Pavlov^{1,2}

¹ 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, Moscow, Russian Federation

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

Цель исследования. Определить значение эластографии печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены – «нецирротического» тромбоза воротной вены (ТБВ).

Материал и методы. В группу исследования были включены 19 пациентов в возрасте от 21 года до 76 лет с наличием ТБВ, установленным на основании результатов мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии, у которых отсутствовали опухоли печени / панкреатобилиарной зоны и цирроз печени (ЦП). Группу сравнения составили 23 больных НСВ-ЦП класса А по Child–Pugh. В обеих группах оценивали анамнез портальной гипертензии; уровень тромбоцитов, альбумина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз; протромбиновый тест по международному нормализованному отношению; размер варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП); продольный размер селезенки по результатам ультразвукового исследования (УЗИ); плотность печени и селезенки.

Aim of investigation. To estimate diagnostic value of liver and spleen elastography in patients with extrahepatic portal vein obstruction – non-cirrhotic portal vein thrombosis (PVT).

Material and methods. The study group: 19 patients (Age 21–76 years) with PVT diagnosed by multispiral computed angiography without liver/pancreatobiliary tumors and/or liver cirrhosis (LC). The comparison group included 23 patients with LC Child-Pugh class A. Past history of portal hypertension, platelet count, serum albumin level, alanine and aspartate aminotransferase level; prothrombin according to international normalization ratio; grade of esophageal varices (EV); spleen longitudinal size according to abdominal ultrasound, liver and spleen stiffness were evaluated in both groups.

Results. The group of patients with non-cirrhotic PVT was characterized by presence of clinically significant portal hypertension (EV, splenomegaly and hypersplenism). Following causes for PVT were established:

Надинская Мария Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: marianad@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Nadinskaya Maria Yu. — MD, lecturer of the chair of internal disease propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: marianad@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Получено: 04.04.16
Received: 04.04.16

Результаты. Группа пациентов с «нецирротическим» ТВВ характеризовалась наличием клинически значимой портальной гипертензии (ВРВП, сплено-мегалия и гиперспленизм). Причинами развития ТВВ служили системные факторы: миелопролиферативные заболевания, мутация G20210A в гене протромбина, и локальные факторы: осложнения после оперативных вмешательств на панкреатобилиарной системе, омфалит и пупочный сепсис в раннем неонатальном периоде.

Девять пациентов в течение 1–2 лет до поступления в клинику находились под наблюдением в различных медицинских учреждениях с диагнозом «криптогенный цирроз печени». Показатели плотности печени у всех пациентов составили от 2,8 до 11,5 кПа. Степень выраженности ВРВП имела тенденцию к нарастанию с увеличением показателей плотности селезенки.

При сравнении групп больных с «нецирротическим» ТВВ и с HCV-ЦП класса А по Child–Pugh выявлены статистически значимые различия между ними по уровню аминотрансфераз, которые были повышены в 1,5–2 раза у больных ЦП ($p<0,0001$). По показателям белоксинтетической функции печени и выраженности тромбоцитопении группы не различались. ВРВП статистически значимо чаще выявлялись у больных с «нецирротическим» ТВВ, чем в группе сравнения ($p=0,028$). Установлены статистически значимые различия между группами по показателям плотности печени: у пациентов с «нецирротическим» ТВВ медиана плотности печени составила 5,6 кПа, у больных ЦП – 20,6 кПа ($p<0,0001$).

Выводы. Проведение эластографии печени целесообразно у больных с впервые выявленной портальной гипертензией и ТВВ. Для дифференциального диагноза между ТВВ, обусловленным ЦП и «нецирротическими» причинами, можно использовать точку разделения 11,5 кПа. Для построения многофакторной модели необходимо дальнейшее проведение исследований с большим числом пациентов. Диагностическое значение исследования плотности селезенки как метода неинвазивной оценки выраженности портальной гипертензии у больных с «нецирротическим» ТВВ подтверждают опубликованные данные. Для определения точки разделения с целью прогнозирования развития ВРВП и кровотечений у больных этой категории требуются большее число пациентов и учет «вмешивающихся» факторов.

Ключевые слова: эластография, печень, селезенка, диагностика, внепеченочная обструкция воротной вены.

systemic factors — myeloproliferative diseases, G20210A prothrombin gene mutation, and local factors: complications after pancreaticobiliary surgery, omphalitis and neonatal umbilical sepsis.

Nine patients, 1 to 2 years prior to hospitalization, were previously misclassified as «cryptogenic liver cirrhosis» in various medical institutions. Liver stiffness in PVT group was 2,8–11,5 kPa. The grade of EV tended to increase along with progression of the spleen stiffness. Statistically significant difference in serum aminotransferases levels in non-cirrhotic PVT vs Child-Pugh class A HCV-LC was observed: enzyme levels were 1,5–2 fold higher in LC ($p<0,0001$). No differences in the protein-synthetic liver function and severity of thrombocytopenia were found. Prevalence of EV was higher in non-cirrhotic group ($p=0,028$). Statistically significant differences between groups in a liver stiffness were revealed: in non-cirrhotic PVT patients the median liver stiffness was 5,6 kPa, in LC patients it was 20,6 kPa, ($p<0,0001$).

Conclusions. Liver elastography is rational in patients with primary diagnosed portal hypertension and PVT. For the differential diagnosis between LC-related PVT and the non-cirrhotic PVT the cut-off value of 11,5 kPa can be applied. Plotting of multifactorial model requires further studies with larger number of patients. Diagnostic value of spleen stiffness measurement as method for noninvasive diagnosis of degree of portal hypertension in non-cirrhotic PVT has been confirmed by the published data. Estimation of a cut-off value to predict EV development and EV bleeding in these patients requires larger number of patients and considering confounding factors.

Key words: elastography, liver, spleen, diagnosis, extrahepatic portal vein obstruction.

Для цитирования: Надинская М.Ю., Люсина Е.О., Павлов Ч.С. Эластография печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены: пилотное исследование. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):62-70.

For citation: Nadinskaya M.Yu., Liusina Ye.O., Pavlov Ch.S. Liver and spleen elastography in diagnosis of extrahepatic portal vein obstruction: pilot study. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):62-70.

Введение

Синдром *портальной гипертензии* (ПГ) развивается при повышении давления в системе

воротной вены (ВВ). Основными клиническими проявлениями служат: *варикозное расширение вен пищевода и желудка* (ВРВП и ВРВЖ), сплено-мегалия с развитием гиперспленизма, асцит

Таблица 1

Этиологические факторы ТВВ [модифицировано по Valla D.C., 2016]

Локальные факторы		Системные факторы
Цирроз печени Злокачественные опухоли • Печени • Желчного пузыря / протоков • Поджелудочной железы • Метастазы в печени Острые хирургические/воспалительные заболевания • Аппендицит • Холецистит • Панкреатит • Дивертикулит • Абсцесс печени • Флебит пупочной вены • Воспалительные заболевания кишечника • Болезнь Бехчета Другие факторы • Киста общего желчного протока • Рак мочевого пузыря • Шистосомоз • Проживание в высокогорных районах	Осложнения вмешательств • Операции на печени и желчных путях • Спленэктомия • Колэктомия • Операции на желудке • Трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование • Эндоскопическое склерозирование вен пищевода • Химиоэмболизация, радиочастотная абляция, введение алкоголя в опухоль • Трансплантация печени • Катетеризация пупочной вены у новорожденных Неопухоловое затруднение оттока крови • Синдром Бадда—Киари • Фокальная нодулярная гиперплазия • Синдром синусоидальной обструкции	Врожденные • Мутация фактора V Лейден • Мутация G20210A в гене протромбина • Полиморфизм TT677 метилентетрагидрофолатредуктазы • Серповидно-клеточная анемия Приобретенные • Миелопролиферативные заболевания • Пароксизмальная ночная гемоглобинурия • Антифосфолипидный синдром • Нефротический синдром • Прием пероральных контрацептивов • Беременность Врожденные/приобретенные • Дефицит антитромбина III • Дефицит протеина С • Дефицит протеина S • Гипергомоцистеинемия

и печеночная энцефалопатия. Кровотечение из ВРВП — наиболее тяжелое осложнение, приводящее к смерти 10–20% пациентов в ближайшие 6 нед после его возникновения [1].

Самая частая причина возникновения ПГ — *цирроз печени* (ЦП); среди других причин основное место занимают сосудистые заболевания: синдром Бадда—Киари и *внепеченочная обструкция ВВ* (ВПОВВ) вследствие ее тромбоза [1, 2]. В числе этиологических факторов *тромбоза ВВ* (ТВВ) на первом месте находится ЦП, который обуславливает около 1/3 всех случаев ТВВ, на втором и третьем местах — опухоли органов брюшной полости и тромбофилии (по 21%), далее следуют *миелопролиферативные заболевания* (МПЗ) и локальные факторы [3, 4]. Таким образом, ЦП служит основной причиной развития одновременно двух форм ПГ — внутрипеченочной и подпеченочной.

Благодаря доступности визуальных методов диагностики, таких как *ультразвуковое исследование с доплерографией* (доплер-УЗИ) и *мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография* (МСКТ-ангиография), существенно повысилась частота обнаружения ТВВ. В том случае, если впервые выявлена ПГ и обнаружен ТВВ у пациента без анамнеза и явных причин развития хронического заболевания печени с нормальными или незначительно измененными *печеночными функциональными тестами* (ПФТ),

возникает необходимость проведения дифференциального диагноза между латентно протекающим ЦП класса А по Child–Pugh, осложненным развитием ТВВ, и «нецирротическим» ТВВ. В первом случае дальнейший диагностический поиск будет направлен на расшифровку этиологии ЦП, во втором — на выявление причин развития ТВВ (табл. 1).

Для проведения дифференциального диагноза предложены инвазивные вмешательства: измерение печеночного венозного градиента давления и биопсия печени. В качестве альтернативы рассматривают неинвазивный метод — оценку плотности ткани печени с помощью эластографии [1]. По данным Кокрановского обзора 2015 г., этот метод можно применять для исключения ЦП у больных с алкогольной болезнью печени. Для точки разделения 12,5 килопаскаль (кПа) чувствительность составляет 95%, специфичность — 71% [5]. Помимо диагностики собственно ЦП, эластографию печени используют в оценке осложнений ПГ. Так, при вирусном ЦП показатели плотности 20–25 кПа рассматривают как пороговые значения для развития ВРВП [1].

В последние годы определение плотности селезенки стали применять в дополнение к эластографии печени для оценки прогрессирования заболевания и прогнозирования развития ВРВП. У больных с хроническими заболеваниями печени установлена прямая корреляция плотности

селезенки с печеночным венозным градиентом давления [6, 7]. В исследовании, проведенном Р. Sharma и соавт. [8], значение плотности селезенки 40,8 кПа и более предсказывало развитие ВРВП у больных ЦП с чувствительностью 94% и специфичностью 76%, дополнительная оценка плотности печени с точкой разделения 27,3 кПа повышала специфичность обнаружения ВРВП до 90%. Близкие к этим значения получены в исследовании, выполненном Y.L. Guo и соавт. [9], в котором для предсказания развития больших размеров ВРВП у больных ЦП была предложена точка разделения 23,4 кПа для плотности печени и 40,3 кПа для плотности селезенки. Установлено, что эластографию селезенки можно применять для оценки не только прогрессирования ПГ, но и уменьшения ее выраженности после трансъюгулярного внутрипеченочного шунтирования и трансплантации печени [10–12]. Оценку плотности селезенки используют не только в гепатологической практике. Так, А. Iurlo и соавт. [13] предлагают проводить непрямую оценку степени выраженности фиброза костного мозга у пациентов с первичным миелофиброзом по показателям плотности селезенки.

У больных с «нецирротическим» ТВВ плотность печени оценена в двух исследованиях, селезенки — в одном. Средние показатели плотности печени составили 6,4–6,7 кПа и были статистически значимо ниже, чем у больных ЦП [14, 15]. Точка разделения плотности селезенки 42,8 кПа позволяла предположить наличие кровотечений в анамнезе с чувствительностью 88% и специфичностью 94% [15].

Таким образом, проведенные к настоящему времени исследования позволяют рассматривать эластографию печени как возможный инструмент диагностики (исключение ЦП) и эластографию селезенки как неинвазивный метод оценки и выраженности ПГ у пациентов с «нецирротическим» ТВВ.

Цель и задачи исследования

Цель: определить значение эластографии печени и селезенки в диагностике внепеченочной обструкции воротной вены — «нецирротического» ТВВ.

Задачи

- Проведение эластографии печени и селезенки пациентам с «нецирротическим» ТВВ и сопоставление полученных данных с основными клиническими характеристиками и лабораторными параметрами.

- Сравнительная оценка основных клинических и лабораторных показателей, а также показателей, полученных при эластографии печени и селезенки, у пациентов с «нецирротическим» ТВВ и больных ЦП класса А по Child–Pugh.

Материал и методы исследования

Критерии включения и исключения

В группу исследования были включены 19 пациентов, соответствовавших следующим критериям: возраст 18 лет и более, наличие ВПОВВ в виде ТВВ, отсутствие опухолей печени и панкреатобилиарной зоны, отсутствие ЦП, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз ТВВ устанавливали на основании результатов МСКТ-ангиографии согласно критериям последнего консенсуса по ПГ (Baveno VI): наличие тромба в просвете ВВ и, возможно, в других сегментах портальной венозной системы или обнаружение *кавернозной трансформации ВВ* (КТВВ) с признаками ПГ [11]. Эта группа обозначена как «нецирротический» ТВВ.

Группу сравнения составил 51 пациент с НСВ-ЦП класса А по Child–Pugh из ретроспективной группы. Эластографию печени и селезенки больным проводили в рамках оценки ее роли в прогнозировании развития осложнений ЦП. Критерии включения в эту группу: возраст 18 лет и более, наличие ЦП, отсутствие опухолей печени и панкреатобилиарной зоны, отсутствие ВПОВВ по данным МСКТ-ангиографии, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Из этой группы рандомизированно были выбраны 23 человека, подобранных по полу для группы исследования. Подбор по возрасту был невозможен ввиду значительных различий по этому параметру между группами.

Отсутствие или наличие ЦП, а также отсутствие опухолей печени и панкреатобилиарной системы в обеих группах устанавливали на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Критерии исключения из исследования для обеих групп: невозможность проведения эластографии, наличие асцита и признаков острой печеночной недостаточности, беременность, наличие установленного кардиовертер-дефибриллятора.

Методы исследования

У всех пациентов в обеих группах анализировали анамнез ПГ (длительность симптомов, наличие пищеводно-желудочных кровотечений, хирургические пособия), проводили анализы крови: клинический, биохимический и коагулограмма, *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) и *ультразвуковое исследование* (УЗИ) органов брюшной полости.

Для оценки плотности печени и селезенки выполняли эластографию на аппарате «Fibroscan» («Echosens», Франция). Исследование проводили согласно рекомендациям Европейской федерации

обществ по ультразвуковой диагностике в медицине: натощак (минимум 6 ч голодания) и после УЗИ органов брюшной полости. Во время проведения эластрографии печени пациент находился в положении лежа на спине, правая рука заведена за голову, тело максимально изогнуто влево. Трансдюсер датчика устанавливали в шестом–восьмом межреберье по *l. medioclavicularis dextra* в проекции правой доли печени на участке, свободном от сосудистых структур. Зона фокусировки датчика 25–65 мм от поверхности кожи. Выполняли 10 достоверных замеров, по результатам которых с помощью программы вычисляли результирующую величину эластичности печени, выраженную в килопаскалях. Диапазон измерений аппарата от 0 до 75 кПа. Допустимый *интерквартильный размах* (ИКР) — не более ¼ показателя эластичности [16, 17]. Определение плотности селезенки проводили по методике, аналогичной использованной при исследовании печени, в положении пациента лежа на животе. Наиболее удаленную от левой почки точку для установки датчика определяли под УЗ-контролем по *ll. axillaris posterior* и *scapularis sinistra* [6].

Исследование проведено с 01.11.2015 по 01.06.2016. Клиническая база: отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2.

Статистический анализ

В статистический анализ включали: анамнез ПГ; уровень тромбоцитов, альбумина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ и АсАТ); протромбиновый тест, который оценивали по *международному нормализованному отношению* (МНО); степень ВРВП; продольный размер селезенки по результатам УЗИ; показатели плотности печени и селезенки.

Процедуры статистического анализа выполняли с помощью статистических пакетов STATISTICA 10 и IBM SPSS 21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В том случае, если достигнутый уровень значимости статистического критерия превышал эту величину, принимали нулевую гипотезу.

Распределение большинства количественных признаков отличалось от нормального (критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова). Количественные признаки представлены как Ме [25–75% ИКР], где Ме — медиана, 25–75% ИКР — первый и третий квартили. Для проверки статистических гипотез применяли критерии: χ^2 , точный критерий Фишера, U-критерий Манна–Уитни.

Результаты 1. Характеристика группы «нецирротический» ТВВ

В группу «нецирротического» ТВВ были включены 4 мужчин и 15 женщин, возраст пациентов варьировал от 21 года до 76 лет. Во время дебюта заболевания причинами обращения за медицинской помощью служили: у 8 пациентов — «случайное» обнаружение спленомегалии или ВРВП при обследовании по поводу других заболеваний, у 3 — эпизоды абдоминальной боли, у 3 — кровотечение из ВРВП, у одной больной — асцит, у остальных симптомы, не связанные с ПГ. У всех пациентов в анамнезе отсутствовали факторы риска, а при объективном исследовании — признаки хронических заболеваний печени; основным клиническим симптомом служила пальпируемая спленомегалия (от 2 до 9 см из-под края левой реберной дуги).

На момент начала исследования длительность анамнеза ПГ составила от 4 мес до 31 года. Для профилактики кровотечений шунтирующие операции произведены 6 пациентам, эндоскопическое лигирование — 4. Наличие ВРВП на момент исследования установлено у 15 пациентов, у 5 из них размер вен превышал 5 мм. Согласно данным анамнеза, у 15 пациентов (у 4 в анамнезе спленэктомия) продольный УЗ-размер селезенки составил от 12 до 22,5 см; 9 больных в течение от 1 года до 2 лет до поступления в клинику находились под наблюдением в различных медицинских учреждениях с диагнозом «криптогенный цирроз печени».

Всем пациентам проведены исследования, на основании результатов которых были исключены опухоли печени и панкреатобилиарной системы, а также наиболее частые причины развития ЦП: вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунные и холестатические заболевания, болезнь Вильсона–Коновалова, наследственный гемохроматоз.

Согласно результатам МСКТ-ангиографии, у 8 пациентов обнаружен тромб в просвете ВВ, у 5 из них с распространением в селезеночную и/или верхнюю брыжеечную вены; формирование КТВВ отмечено у 11 пациентов.

Изучены локальные и системные факторы риска возникновения «нецирротического» ТВВ (см. табл. 1): у 2 пациенток установлен диагноз МПЗ — эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз, у одного больного выявлена мутация G20210A в гене протромбина в гетерозиготном состоянии, у 7 определены локальные факторы: у 3 — осложнения после оперативных вмешательств на панкреатобилиарной системе, у 4 — омфалит и пупочный сепсис в раннем неонатальном периоде.

При анализе данных анамнеза и результатов анализов, выполненных в рамках исследования,

Таблица 2

Сравнение групп «нецирротический» ТВВ и HCV-ЦП класса А по Child–Pugh

Признак	HCV-ЦП (n=23) Me [ИКР]	ВПОВВ (n=19) Me [ИКР]	P
Мужчины / женщины, абс.число	6 / 17	4 / 15	
Возраст, годы	54 [49; 57]	40 [35; 49]	<0,01
АлАТ, ед/л	60 [36; 98]	27 [16; 30]	<0,0001
АсАТ, ед/л	80 [47; 112]	29 [21; 34]	<0,0001
Альбумин, г/л	38 [35; 42]	37 [34; 41]	ns*
МНО	1,1 [1; 1,3]	1,2 [1,2; 1,3]	ns
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	90 [71; 110]	117 [90; 189]**	ns
Тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л, абс.число (%)	14 (61)	6 из 14** (43)	ns
Длительность анамнеза портальной гипертензии, мес	31 [13; 41]	54 [24; 138]	<0,05
Пищеводно-желудочные кровотечения, абс.число	2	3	ns
Шунтирующие операции, абс.число	0	6	0,005
ВРВП, абс.число (%)	10 (43)	15 (79)	0,028
Продольный размер селезенки, мм	156 [132; 162]	151 [141; 172]	ns
Плотность печени, кПа	20,6 [16,9; 28,1]	5,6 [5,0; 8,6]	<0,0001
Плотность селезенки, кПа	51 [41; 70]	75 [41; 75]	ns
Плотность селезенки 75 кПа, абс.число (%)	5 (22)	8 из 14** (57)	0,039

* ns — non significant (статистически незначимо; $p \geq 0,05$).

** Исключены пациенты с МПЗ и после спленэктомии.

уровень аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), альбумина и МНО у всех пациентов за весь период наблюдения находился в пределах референсных значений или незначительно от них отклонялся. Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $35\text{--}140 \times 10^9$ /л) отмечена у 14 больных без МПЗ и спленэктомии.

Эластичность печени и селезенки измерена у всех пациентов. Показатели плотности печени составили от 2,8 до 11,5 кПа, поэтому с высокой степенью вероятности можно было исключить ЦП. Плотность селезенки у 8 пациентов определена как 75 кПа: у всех пациентов с максимальной и у 3 со средней степенью выраженности варикоза. У остальных больных плотность селезенки находилась в пределах 29,9–40,1 кПа, степень выраженности ВРВП у этих пациентов была ниже, чем у больных с показателями плотности 75 кПа. Одни из наиболее низких значений плотности в исследуемой группе получены у пациентов с функционирующими анастомозами, наложенными во время операции, при этом ВРВ отсутствовали или степень их выраженности была минимальной. У обеих пациенток с МПЗ при эластометрии селезенки установлено значение ее плотности 75 кПа, одной из них за 2 года до исследования был наложен мезентерико-кавальный анастомоз, в котором выявлен тромб.

Результаты 2. Сравнение групп «нецирротический» ТВВ и HCV-ЦП класса А по Child–Pugh

Основные параметры, по которым сравнивали группы, представлены в табл. 2. Медиана возраста у больных ЦП была на 14 лет больше, чем у больных с «нецирротическим» ТВВ. В группе ЦП показатели аминотрансфераз были повышены в 1,5–2 раза, в группе исследования у всех пациентов находились в пределах референсных значений ($p=0,001$). По показателям белоксинтетической функции печени, оцененной по уровню альбумина и МНО, группы не различались, при этом показатели находились в пределах референсных значений или незначительно от них отклонялись.

Степень выраженности тромбоцитопении в группах была схожей, уменьшение количества тромбоцитов (менее 100×10^9 /л) отмечено у 6 из 14 пациентов в группе исследования (исключены пациенты с МПЗ и после спленэктомии) и более чем у половины больных ЦП. Медиана длительности анамнеза ПГ была на 2 года больше в группе исследования. ВРВП выявлено у 79% больных в группе «нецирротического» ТВВ и менее чем у половины в группе ЦП (разница статистически значима; $p=0,011$). Сведения о шунтирующих операциях по поводу ПГ имелись в анамнезе 6 пациентов только в группе исследования. Группы не различались по выраженности спленомегалии, оцененной по продольному УЗ-размеру селезенки.

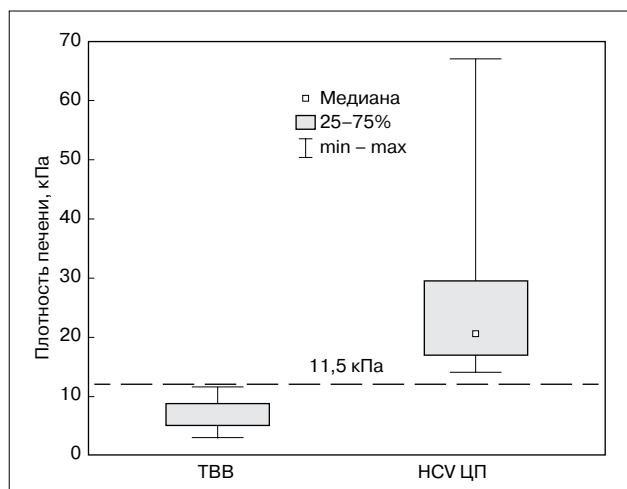


Рис. 1. Плотность печени у пациентов с «нецирротическим» ТВВ и HCV-ЦП класса А по Child–Pugh Fig. 1. Liver density in «noncirrhotic» PVT and HCV- LC Child-Pugh class A

Установлены статистически значимые различия между группами по показателям плотности печени: у пациентов с «нецирротическим» ТВВ ее медиана составила 5,6 кПа, у больных ЦП — 20,6 кПа ($p < 0,0001$) (рис. 1). У всех пациентов с ТВВ показатели плотности печени были ниже 11,5 кПа (пунктирная линия на рис. 1), у всех больных ЦП — выше этого значения. По показателям плотности селезенки группы не различались, однако число пациентов с предельно определяемой прибором плотностью (75 кПа) было больше в группе исследования.

Учитывая разницу между группами по числу пациентов с клинически значимой ПГ, был проведен дополнительный анализ в подгруппах пациентов с ВРВП (табл. 3). Пациенты с «нецирротическим» ТВВ и ЦП не различались по степени выраженности ВРВП, количеству тромбоцитов, продольному размеру селезенки, показателям плотности селезенки и числу пациентов с предельно определяемой плотностью. Установлены стати-

стически значимые различия между группами по показателям плотности печени: у пациентов в подгруппе «нецирротического» ТВВ медиана плотности печени составила 5,4 кПа, у больных ЦП — 25,9 кПа ($p < 0,0001$).

Для анализа взаимосвязи признака «цирроз печени» и изученных количественных и качественных показателей использована модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения предикторов. Единственным показателем, включенным в модель, была плотность печени: пороговое значение 11,5 кПа характеризовалось максимальными показателями чувствительности и специфичности (100%).

Обсуждение

Изучена группа пациентов с «нецирротическим» ТВВ — нечасто наблюдаемой в клинической практике, но потенциально неправильно интерпретируемой патологией. У этих больных наблюдались характерные признаки данного заболевания — клинически значимые проявления ПГ: ВРВП, спленомегалия и гиперспленизм. С момента дебюта заболевания ПФТ в этой группе оставались в пределах референсных или близких к ним значений. Длительность анамнеза ПГ существенно различалась внутри группы, так как в исследование включали пациентов с «детским» и «взрослым» дебютом. У большинства больных выявлены системные или локальные факторы риска развития ТВВ.

При сравнении группы исследования с группой HCV-ЦП выявлены статистически значимые различия по уровню трансаминаз. По уровню альбумина и МНО группы не различались, поскольку исходно в группу сравнения были включены только пациенты с ЦП класса А по Child–Pugh. Различия в степени тяжести ПГ, оцененной по степени выраженности ВРВП и продольному размеру селезенки, в группах не выявлены, однако частота возникновения ВРВП была статистически значимо выше в группе исследования.

Таблица 3

Сравнение подгрупп с клинически значимой ПГ: «нецирротический» ТВВ и HCV-ЦП класса А по Child–Pugh

Признак	HCV-ЦП (n=10) Me [ИКР]	ВРВП (n=15) Me [ИКР]	P
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	72 [68; 81]	94 [75; 105]**	ns*
Тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$, абс. число	9	6 из 11**	ns
ВРВП $\leq 5\text{мм}$ и $> 5\text{мм}$, абс. число	7 и 3	10 и 5	ns
Продольный размер селезенки, мм	156 [156; 169]	155 [146; 186]	ns
Плотность печени, кПа	25,9 [17,2; 31,7]	5,4 [5,0; 7,9]	$< 0,0001$
Плотность селезенки, кПа	63 [51; 75]	75 [58; 75]	ns
Плотность селезенки 75 кПа, абс. число	4	8 из 11**	ns

* ns — non significant (статистически незначимо; $p \geq 0,05$).

** Исключены пациенты с МПЗ и после спленэктомии.

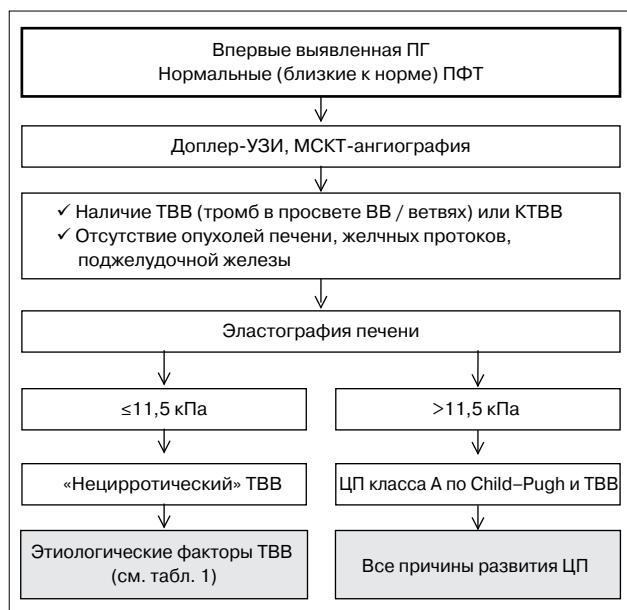


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики при впервые выявленной портальной гипертензии с нормальными (незначительно измененными) печеночными функциональными тестами
Fig. 2. Differential diagnostic algorithm for primarily diagnosed portal hypertension at normal (slightly abnormal) liver functional tests

Степень выраженности ВРВП у больных с «нецирротическим» ТВВ имела тенденцию к нарастанию по мере увеличения плотности селезенки, что согласуется с данными, полученными Р. Sharma и соавт. [15]. Для определения точки разделения и построения ROC-кривой требуется большее число пациентов. При проведении дальнейших исследований необходимо также учитывать возможность существенных различий плотности селезенки в зависимости от причины ТВВ. Так, у обеих пациенток с МПЗ плотность селезенки составила 75 кПа. Такие максимальные значения были получены и у пациентов, у которых имелись другие факторы риска, однако в некоторых исследованиях установлено, что при МПЗ, в частности при первичном миелофиброзе, плотность селезенки изменяется в зависимости от стадии гематологического заболевания [13].

Показатели плотности селезенки у пациентов с наложенными и функционирующими анастомозами оказались одними из наиболее низких в группе исследования. При этом у них установлена и минимальная степень выраженности ПГ по ВРВП. Учитывая полученные данные, а также недавно опубликованные результаты исследований по оценке изменений плотности селезенки после шунтирования и трансплантации печени у больных ЦП, эластографию селезенки у больных «нецирротическим» ТВВ можно рассматривать как один из неинвазивных методов оценки степени выраженности ПГ и ее динамики на фоне лечения [10–12].

Наиболее значимые для клинической практики данные получены при изучении плотности печени в группе исследования и её сравнении с аналогичными показателями у больных ЦП. Показатели плотности печени у всех больных с «нецирротическим» ТВВ соответствовали F0–F3 по Metavir. Полученные данные соответствуют полученным в исследованиях, выполненных S. Seijo и соавт. [14], Р. Sharma и соавт. [15]. При проведении логистической регрессии точка разделения 11,5 кПа позволила правильно переклассифицировать всех пациентов. Это значение находится очень близко к точке разделения, установленной в Кокрановском обзоре [5].

Принимая во внимание тот факт, что почти у половины пациентов с «нецирротическим» ТВВ на предшествующих этапах обследования и наблюдения в качестве причины развития ПГ рассматривали только «криптогенный ЦП», эластометрия печени может быть включена в схему установления причин развития ПГ (рис. 2). При наличии впервые выявленной ПГ (ВРВП, спленомегалия, гиперспленизм) у пациента с нормальными или незначительно измененными ПФТ в перечень возможных причин развития ПГ необходимо включать ТВВ. В первую очередь исключают прогностически неблагоприятные и одни из наиболее часто выявляемых этиологических факторов: опухоли печени, желчных протоков, поджелудочной железы. Обычно с этой целью проводят УЗИ и компьютерную томографию (КТ). Для выявления ТВВ при проведении УЗИ применяют доплерографию, при проведении КТ — режим ангиографии. Если ТВВ обнаружен, а опухоли исключены, следующий этап — дифференциальный диагноз между «нецирротическим, неопухолевым» ТВВ и ЦП класса А по Child–Pugh. Эластометрия печени, которая может быть проведена одновременно с УЗИ или после визуализирующих ВВ исследований, позволит с высокой вероятностью провести дифференциальный диагноз между ЦП класса А по Child–Pugh, осложненным развитием ТВВ, и «нецирротическим» ТВВ. Точкой разделения может служить показатель плотности печени 11,5 кПа. Если плотность печени выше этого показателя, необходимо искать причину развития ЦП, если ниже, нужно устанавливать причину возникновения ТВВ (см. табл. 1). Для построения многофакторной модели необходимо дальнейшее проведение исследований с большим числом пациентов.

Выводы

Эластографию печени целесообразно проводить больным с впервые выявленными ПГ и ТВВ. Для дифференциального диагноза между ТВВ, обусловленным ЦП и «нецирротическими» причинами, может служить точка разделения 11,5 кПа.

Диагностическое значение исследования плотности селезенки как неинвазивного метода оценки выраженности ПГ у больных с «нецирротическим» ТВВ подтверждают опубликованные данные. Для определения точки разделения с целью

прогнозирования развития ВРВП и кровотечений у больных этой категории требуются большее число пациентов и учет «вмешивающихся» факторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *de Franchis R.* on behalf of the Baveno VI Faculty, Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63(3):743-52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64(1):179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
3. *Rajani R., Bjornsson E., Bergquist A., Danielsson A., Gustavsson A., Grip O., Melin T., Sangfelt P., Wallerstedt S., Almer S.* The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: A multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1154-62.
4. *Valla D.C.* Vascular diseases of the liver. In: *Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J.*, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p.1393-1408.
5. *Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D., Tsochatzis E., Burroughs A.K., Ivashkin V.T., Glud C.* Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010542. doi: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
6. *Colecchia A., Montrone L., Scafoli E., Bacchi-Reggiani M.L., Colli A., Casazza G., Schiumerini R., Turco L., Biase A., Mazzell G., Marzi L., Arena U., Pinzani M., Festi D.* Measurement of Spleen Stiffness to Evaluate Portal Hypertension and the Presence of Esophageal Varices in Patients With HCV-Related Cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143(3):646-54.
7. *Zyklus R., Jonaitis L., Petrenkienė V., Pranculis A., Kupčinskas L.* Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2015;15(1):183. doi: 10.1186/s12876-015-0414-z.
8. *Sharma P., Kirnake V., Tyagi P., Bansal N., Singla V., Kumar A., Arora A.* Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2013;108(7):1101-7. doi: 10.1038/ajg.2013.119.
9. *Guo Y.L., Lu X.L., Cheng Y., Shi H.T., Xie D.H., Li H., Dong L.* Combination measurement of liver and spleen stiffness with portal vein width to evaluate risk of bleeding in esophageal and gastric varices patients. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2016;24(1):56-61. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.01.011.
10. *Gao J., Zheng X., Zheng Y.Y., Zuo G.Q., Ran H.T., Auh Y.H., Waldron L., Chan T., Wang Z.G.* Shear Wave Elastography of the Spleen for Monitoring Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Function: A Pilot Study. *J Ultrasound Med* 2016;35(5):951-8.
11. *Chin J.L., Chan G., Ryan J.D., McCormick P.A.* Spleen stiffness can non-invasively assess resolution of portal hypertension after liver transplantation. *Liver Int* 2015;35(2):518-23. doi: 10.1111/liv.12647.
12. *Novelli P.M., Cho K., Rubin J.M.* Sonographic assessment of spleen stiffness before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement with or without concurrent embolization of portal systemic collateral veins in patients with cirrhosis and portal hypertension: a feasibility study. *J Ultrasound Med* 2015;34(3):443-9. doi: 10.7863/ultra.34.3.443.
13. *Iurlo A., Cattaneo D., Giunta M., Gianelli U., Consonni D., Fraquelli M., Orofino N., Bucelli C., Bianchi P., Augello C., Bosari S., Colombo M., Cortelezzi A.* Transient elastography spleen stiffness measurements in primary myelofibrosis patients: a pilot study in a single centre. *Br J Haematol* 2015;170(6):890-2. doi: 10.1111/bjh.13343.
14. *Seijo S., Reverter E., Miquel R., Berzigotti A., Abalde J.G., Bosch J., Garcia-Pagón J.C.* Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012;44(10):855-60. doi: 10.1016/j.dld.2012.05.005.
15. *Sharma P., Mishra S.R., Kumar M., Sharma B.C., Sarin S.K.* Liver and spleen stiffness in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Radiology* 2012 Jun;263(3):893-9. doi: 10.1148/radiol.12111046. Epub 2012 Apr 20.
16. *Cosgrove D., Piscaglia F., Bamber J., Bojunga J., Correia J.M., Gilja O.H., Klauser A.S., Sporea I., Calliada F., Cantisani V., D'Onofrio M., Drakonaki E.E., Fink M., Friedrich-Rust M., Fromageau J., Havre R.F., Jenssen C., Ohlinger R., Sztoiu A., Schaefer F., Dietrich C.F.* EFSUMB. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med* 2013;34(3):238-53. doi: 10.1055/s-0033-1335375.
17. *Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т.* Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиТеста в диагностике фиброза печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2008;18(4):43-52. [Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Modern options of elastometry, Fibro and Aktitest in liver fibrosis diagnostics. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2008;18(4):43-52].

Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени

В.Т. Ивашкин¹, М.В. Маевская¹, Ч.С. Павлов¹, Е.А. Федосыина¹,
Е.Н. Бессонова², И.Ю. Пирогова³, Д.В. Гарбузенко⁴

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

²Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Российская Федерация

³Центр гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр «Лотос», Челябинск, Российская Федерация

⁴ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, M.V. Mayevskaya¹, Ch.S. Pavlov¹, Ye.A. Fedosyina¹, Ye.N. Bessonova²,
I.Yu. Pirogova³, D.V. Garbuzenko⁴

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

² Regional hepatological center, Federal government-financed healthcare institution of Sverdlovsk region
«Sverdlovsk regional clinical hospital #1», Yekaterinburg, Russian Federation

³ Gastroenterology and hepatology center, Medical center «Lotos», Chelyabinsk, Russian Federation

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

Цель публикации. На основании современных исследований сформулировать рекомендации для врачей по диагностике и принципам лечения основных осложнений цирроза печени (ЦП) – печеночной энцефалопатии (ПЭ), асцита, гепаторенального синдрома (ГРС), спонтанного бактериального перитонита, варикозных кровотечений, гипонатриемии разведения.

Aim of publication. To define guidelines for doctors on diagnosis and principles of treatment of main complications of the liver cirrhosis (LC): hepatic encephalopathy (PE), ascites, hepatorenal syndrome (GRS), spontaneous bacterial peritonitis, varicose bleeding and dilution hyponatremia according to modern studies.

Summary. At the present time following forms of PE

Федосыина Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: starkat@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Fedosyina Yekaterina A. — MD, doctor of hepatology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH No. 2, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: starkat@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: maevskaya@rsls.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, chief research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: maevskaya@rsls.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Получено: 22.12.15

Received: 22.12.15

Основные положения. В настоящее время выделяют следующие формы ПЭ в зависимости от причин, которые привели к ее развитию: А – печеночная энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности; В – портосистемное шунтирование в отсутствие ЦП; С – печеночная энцефалопатия у больных, страдающих циррозом. Выделяют следующие стадии ПЭ: минимальная (латентная), 1-я (легкая), 2-я (средняя), 3-я (тяжелая), 4-я (кома). Лечение ПЭ включает выявление и устранение разрешающих факторов, назначение очистительных клизм и антибиотиков (преимущественно не всасывающихся в просвете кишечника), препаратов лактулозы, L-орнитин-L-аспартата.

Асцит встречается более чем у 50% больных с 10-летней историей заболевания печени. В практической работе очень удобна классификация Международного общества по изучению асцита (International Ascitic Club), которая подразделяет его на три степени в зависимости от выраженности процесса. Если правильное назначение мочегонных препаратов не приводит к уменьшению асцита, то его называют резистентным. Больным с напряженным асцитом выполняется лечебный объемный парацентез с обязательным исследованием асцитической жидкости. С учетом стадии асцита рекомендуется диета с или без сочетания с мочегонными препаратами.

Основным инфекционным осложнением ЦП служит спонтанный бактериальный перитонит, который характеризуется содержанием в асцитической жидкости нейтрофилов более 250 в 1 мм³ и отсутствием интраабдоминального источника инфекции. В лечении используются антибиотики широкого спектра действия, преимущественно – цефалоспорины 3-го поколения.

Гепаторенальный синдром – функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек, выделяют ГРС 1-го и 2-го типа. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаменители (альбумин с соответствующим расчетом дозы).

Варикозное расширение вен пищевода и желудка с кровотечением из них – основное клиническое проявление портальной гипертензии. Лечение острых варикозных кровотечений включает комбинацию вазоактивных препаратов и эндоскопические процедуры (лигирование или склеротерапию).

Гипонатриемия разведения (уровень натрия сыворотки крови колеблется от 125 до 130 ммоль/л) встречается в среднем у трети внутригоспитальных больных с ЦП и асцитом, клинически может проявляться тошнотой, рвотой, апатией, анорексией, летаргией, судорогами, дезориентацией, головной болью. Первый шаг в лечении дилуционной гипонатриемии – ограничение введения жидкости и отмена диуретических препаратов.

Заключение. Правильно подобранная тактика лечения осложнений цирроза печени – очень трудная задача, но ее выполнение необходимо, что, в частности, позволит пациентам благополучно дождаться трансплантации органа.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная энцефалопатия, асцит, гепаторенальный синдром, спон-

are defined according to the causative factors: A — hepatic encephalopathy as a result of acute liver failure; B — portosystemic shunting in absence of the LC; C — hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. Following stages of PE are described: minimal (latent), 1st (mild), 2nd (moderate), 3rd (severe) and 4th (coma). Treatment of PE includes detection and elimination of resolution factors, prescription of purgative enemas and antibiotics (mainly non-absorbable in intestinal lumen), lactulose agents and L-ornithine-L-aspartate.

Ascites occurs in over 50% of patients with 10-year history of liver disease. In clinical practice classification of the International Ascitic Club which subdivides it into three degrees according to severity is very convenient. If correct prescription of diuretics does not result in ascites reduction, it is classified as resistant. The patient with tense ascites should undergo therapeutic volume paracentesis with obligatory investigation of ascitic fluid. Taking into account the stage of ascites diet alone or with combination to diuretic drugs is recommended.

The main infection-related complication of LC is spontaneous bacterial peritonitis which is characterized by ascitic fluid neutrophil count over 250 per 1 mm³ and lack of intraabdominal source of infection. The treatment require broad spectrum antibiotics, mainly — 3rd generation cephalosporins.

Hepatorenal syndrome is the functional renal failure that develops without organic changes of the kidneys. Two type of HRS are defined. Pharmacotherapy includes system vasoconstrictors and plasma substitutes as a drugs of the choice (albumin with relevant dose calculation).

Varicose esophageal and stomach veins with varicose bleeding is main clinical manifestation of portal hypertension. Treatment of acute varicose bleeding includes combination of vasoactive drugs and endoscopic procedures (ligation or sclerotherapy).

Dilution hyponatremia (plasma sodium level ranges from 125 to 130 mmol/l) occurs on average in a third of intrahospital patients with LC and ascites, clinically manifests as nausea, vomiting, apathy, anorexia, lethargy, cramps, disorientation, headache. Restriction of fluid infusion and cessation of diuretic drugs is the first step in dilution hyponatremia treatment.

Conclusion. Correct selection of treatment approach of liver cirrhosis complications is very difficult issue, but it should be performed anyhow that, in particular, will allow patients to survive up to organ transplantation safely.

Key words: liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, ascites, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis, esophageal varicose bleeding, dilution hyponatremia, diagnosis, treatment.

танный бактериальный перитонит, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, гипонатриемия разведения, диагностика, лечение.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):71-102

For citation: Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedosyina Ye.A., Bessonova Ye.N., Pirogova I.Yu., Garbuzenko D.V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):71-102

Цирроз печени

Цирроз печени (ЦП) по определению ВОЗ — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры органа с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени. Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее важным относятся следующие [3]:

- Печеночная энцефалопатия (ПЭ)
- Кровотечения из *варикозно-расширенных вен* (ВРВ) пищевода и желудка
- Асцит (с или без инфицирования *асцитической жидкости* — АЖ)
- *Гепаторенальный синдром* (ГРС)
- Гипонатриемия разведения
- Инфекционные осложнения

Чаще всего для оценки тяжести состояния больных ЦП применяется классификация по Child-Turcotte-Pugh (табл. 1).

При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, при сумме 12 и более — 2 месяца [2].

Другая оценочная шкала — MELD (Model for End-stage Liver Disease) была разработана в 2002 г. в США для определения очередности трансплантации печени в Листе ожидания процедуры. Индекс MELD рассчитывается по формуле:

$MELD = 10 \times (9,57 \ln(\text{уровень креатинина}) + 0,378 \ln(\text{уровень общего билирубина}) + 1,12(\text{МНО})) + 6,43$.

MELD калькулятор (источник www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel15.html)

Применяются следующие правила расчета: минимальное значение для любой из трех пере-

Таблица 1

Классификация степени тяжести цирроза печени по Child –Turcotte –Pugh

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина, мг/дл	<2,0	2–3	>3,0
Уровень альбумина, мг/л	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Удлинение протромбинового времени, с	1–3	4–6	>6,0
Общее количество баллов:	Класс		
5–6	А		
7–9	В		
10–15	С		

Таблица 2

Необходимый режим переоценки MELD

MELD	Необходимость пересчета	Давность лабораторных исследований
≥25	Каждые 7 дней	48 часов
≥24, но >18	Каждый месяц	7 дней
≤18, но ≥11	Каждые 3 месяца	14 дней
≤11, но >0	Каждые 12 месяцев	30 дней

менных — 1 мг/дл, максимальный возможный уровень креатинина — 4 мг/дл, максимальное значение для индекса MELD — 40.

Еще более точным методом оценки тяжести состояния больного ЦП и его очередности в Листе ожидания пересадки печени является модификация этой шкалы — MELD Na, где наряду с вышеуказанными показателями учитывается уровень Na у обследуемого. При использовании классификации MELD было выявлено, что она обладает большой достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение 3 месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом. Так, при MELD >35 баллов летальный исход прогнозируется в 80% случаев, от 20 до 34 баллов — в 10–60%, при MELD <8 баллов пациент является амбулаторным и нуждается в активном наблюдении. Учитывая то, что лица с терминальной стадией хронического заболевания печени являются крайне нестабильной категорией больных, с частыми декомпенсациями основного процесса и развитием тяжелых осложнений, возникает необходимость регулярного пересчета MELD (табл. 2).

Лечение пациентов с циррозом печени различной этиологии

Тактика ведения пациентов с ЦП включает в себя, с одной стороны, лечение основного заболевания, приведшего к нарушению функции печени, что замедляет прогрессирование болезни; с другой — своевременную диагностику и лечение осложнений, в большей степени это касается алкогольной болезни печени. Следует помнить о высокой вероятности поражения других органов и систем — сердца, почек, поджелудочной железы, центральной и периферической нервной систем, что важно учитывать при проведении обследования и выборе терапевтической тактики.

У пациентов с вирусной этиологией цирроза при условии компенсации функции печени возможно рассмотрение вопроса о противовирусном лечении. При этом необходимо взвесить как пользу от его проведения, так и предполагаемый риск развития побочных эффектов.

Цирроз печени вирусной этиологии

1. Пациенты с ЦП в исходе хронического гепатита В (ХГВ). В первую очередь следует отметить, что уровень аланинаминотрансферазы не должен оказывать влияния на принятие решения о назначении противовирусного лечения, так как он может быть нормальным при декомпенсации заболевания. У пациентов с ЦП класса А по шкале Child-Pugh могут использоваться препараты интерферонового ряда, однако при их применении необходимо помнить о риске развития инфекционных осложнений и декомпенсации функции печени у этой категории больных.

Предпочтение следует отдавать аналогам нуклеотидов/нуклеозидов, среди которых в России зарегистрированы ламивудин, телбивудин, тенофовир, энтекавир. Наиболее мощной противовирусной активностью обладают телбивудин и энтекавир, самый низкий барьер резистентности — у тенофовира и энтекавира.

Лицам с нарушением функции печени (ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh) лечение проводится аналогами нуклеоти(зи)дов. Мониторирование состояния пациента, контроль за лабораторными показателями (клинический и биохимический анализы крови, спектр вирусных маркеров) осуществляются так же, как и у больных хроническим гепатитом В. В случае развития лекарственной резистентности изменение схемы терапии проводится согласно алгоритмам, разработанным для лечения пациентов с ХГВ [5].

Исследование уровня ДНК *вируса гепатита В* (ВГВ) должно выполняться очень тщательно — не менее одного раза в 3 месяца, как минимум, в течение первого года лечения. Как правило, пациенты с ЦП нуждаются в очень продолжительной терапии, контроль за которой необходим в целях своевременной диагностики развития лекарственной резистентности и/или обострения патологического процесса. В клинических исследованиях показано, что длительная и адекватная супрессия ДНК ВГВ может предупредить прогрессирование заболевания и декомпенсацию функции печени, а также приводить к обратному развитию фиброза и даже цирроза. И все же, несмотря на вирусологическую ремиссию на фоне приема аналогов нуклеоти(зи)дов, пациенты с циррозом печени должны мониторироваться на предмет развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК).

Прекратить противовирусное лечение можно только в следующих ситуациях:

- НВеAg-положительным пациентам в случае достижения сероконверсии по е-антигену (образование анти-НВе) или клиренса НВsAg и образования анти-НВs (что считается идеальным вариантом) и проведения после этого консолидирующей терапии в течение не менее года

- НВеAg-негативным пациентам в случае клиренса НВsAg и образования анти-НВs и проведения после этого консолидирующей терапии на протяжении не менее года.

Больные с декомпенсированной функцией печени являются кандидатами для выполнения трансплантации. Противовирусное лечение таким пациентам назначается вне зависимости от уровня ДНК ВГВ. Препараты интерферона им противопоказаны, а среди аналогов нуклеозидов/нуклеотидов предпочтение должно отдаваться энтекавиру и тенофовиру. Лицам с декомпенсированной функцией печени энтекавир назначается в дозе

1 мг/сут в отличие от дозы 0,5 мг/сут для пациентов с компенсированной функцией.

Как показали последние исследования, энтекавир и тенофовир безопасны при декомпенсированном циррозе. Более того, функция печени у этих пациентов может улучшаться через 3–6 месяцев терапии, что позволяет в ряде случаев избежать трансплантации. Лечение нужно проводить пожизненно. Риск развития ГЦК у этих пациентов остается высоким, что требует регулярного наблюдения. В отсутствие улучшения функции печени необходима трансплантация. ДНК ВГВ на момент выполнения операции должна быть неопределяемой, лечение аналогами нуклеоти(зи)дов требуется продолжать, что снижает риск инфицирования трансплантата.

2. Пациенты с ЦП в исходе хронического гепатита D. Показаниями к *противовирусной терапии* (ПВТ) у данной группы больных служат стадия заболевания (цирроз печени) и определяемый уровень РНК ВГД. Больным с ЦП класса А по Child-Pugh может быть назначен пегилированный или стандартный интерферон по схемам, разработанным для лечения хронического гепатита D при условии тщательного контроля побочных эффектов. При ЦП классов В и С препараты интерферона противопоказаны. Пациенты с ЦП класса С должны включаться в Лист ожидания трансплантации печени.

Интерферонотерапия предусматривает введение больших доз стандартного интерферона (5–10 млн МЕ в день) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 месяцев) или применение пегилированного интерферона в стандартных для ХГВ дозах. При плохой переносимости допустимо снижение дозы или подбор индивидуальной дозы у конкретного больного. В случае развития таких побочных эффектов ПВТ, как анемия и лейкопения, возможно использование соответствующих факторов роста. Лечение и наблюдение за этими пациентами должны осуществляться только в специализированных лечебных учреждениях с большим опытом проведения противовирусной терапии.

Эффективность лечения оценивается не ранее чем через 24–48 недель по отсутствию РНК ВГД или ее уровню в крови. Продолжительность терапии — не менее года, имеются данные, что продление ее на более длительный срок (2 и более года) увеличивает вероятность достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО), однако оптимальная длительность лечения не определена. У 25–40% пациентов удается достичь УВО (неопределяемый уровень РНК ВГД) в сочетании с улучшением гистологии печени. Вместе с тем до настоящего времени не установлено, как долго должно регистрироваться отсутствие РНК ВГД в крови после отмены терапии, чтобы можно было констатировать устойчивый вирусологический

ответ. Нуклеоти(зи)дные аналоги не действуют на вирус гепатита дельта, но лечение этими препаратами может быть назначено пациентам с наличием активной репликации ВГВ — с постоянным или флюктуирующим уровнем вирусной нагрузки ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл.

3. Пациенты с циррозом печени в исходе хронического гепатита С. Показаниями для проведения противовирусной терапии у данной категории больных служат цирроз печени и наличие определяемого уровня РНК ВГС в сыворотке крови.

Пациентам с ЦП класса А по Child-Pugh возможно назначение тройной схемы ПВТ, разработанной для лечения хронического гепатита С. В случае достижения УВО достоверно уменьшается риск декомпенсации функции печени и формирования ГЦК, повышается вероятность обратного развития фиброза [7]. Частота достижения УВО у больных с выраженным фиброзом и циррозом несколько меньше в сравнении с таковой у пациентов с F<2. В процессе проведения ПВТ эти пациенты должны более часто и тщательно наблюдаться. По индивидуальным показаниям в случае развития цитопений у них могут быть применены факторы роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста для увеличения числа нейтрофилов, эритропоэтин при возникновении анемии, тромбоцитарный фактор роста при развитии тромбоцитопении).

Правила дозирования препаратов, продолжительность терапии указаны в «Рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С», утвержденных Министерством здравоохранения России в 2014 г [6]. Скрининг ГЦК у пациентов с циррозом печени проводится 1 раз в 6 месяцев с определением уровня α -фетопroteинов и выполнением УЗИ печени даже в тех случаях, когда ПВТ осуществлена успешно и УВО достигнут. ПВТ на основе применения пегилированного интерферона противопоказана пациентам с циррозом печени и количеством баллов по Child-Pugh более 7 в связи с риском развития декомпенсации функции печени. Больным ЦП класса В по шкале Child-Pugh препараты интерферона могут быть назначены строго по индивидуальным показаниям, необходимо тщательный анализ вероятности успеха лечения и риска побочных действий. Для этой категории пациентов предпочтительно назначение ПВТ в безинтерфероновом режиме (ожидается регистрация этих препаратов в России).

Цирроз печени алкогольной этиологии

У пациентов с алкогольным поражением печени, принимая во внимание патогенез заболевания, целесообразно назначение S-аденозилметионина. Рандомизированное контролируемое исследование группы J. Mato продемонстрировало,

что применение адеметионина при алкогольном циррозе классов А и В по Child–Pugh в дозе 1200 мг/сут перорально на протяжении 2 лет обуславливает достоверно более низкую летальность или потребность в трансплантации печени по сравнению с группой плацебо (12 и 29% соответственно). В свете накопленных данных можно предположить, что положительное влияние адеметионина на течение алкогольного цирроза связано с его мембранопротективным и антиоксидантным действием, а также с подавлением продукции провоспалительных цитокинов (*фактор некроза опухоли альфа* – TNF- α). Дополнительное благоприятное действие адеметионина обусловлено его антидепрессивным эффектом.

Стандартная схема применения S-аденозилметионина предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно капельно или струйно медленно в дозе 800 мг/сут однократно в течение 2–3 недель; возможен внутримышечный путь инъекции. Затем пациента переводят на пероральный прием препарата по 400 мг трижды в день на протяжении 4 недель и более. С целью повышения биодоступности S-аденозилметионин рекомендуется принимать между приемами пищи. Максимальный курс лечения не ограничен из-за отсутствия серьезных побочных эффектов.

У части больных ЦП алкогольной этиологии в клинической картине доминируют симптомы хронического панкреатита (абдоминальная боль, метеоризм, стеаторея и т. д.). В таких ситуациях оправдано назначение препаратов панкреатина, выпускающихся в капсулах и содержащих высокую дозу действующего вещества в виде микросфер или микротаблеток, покрытых кислотозащитной оболочкой. Учитывая хорошую переносимость и низкую частоту развития побочных реак-

ций, включение ферментных препаратов в схему лечения ЦП позволяет довольно быстро добиться уменьшения выраженности клинических симптомов панкреатита, что значительно повышает качество жизни больного.

Лечение первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита предполагает длительное назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, что улучшает лабораторные показатели и несколько снижает выраженность клинических проявлений заболевания, однако не оказывает существенного влияния на продолжительность жизни данной категории больных.

Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Существует два основных механизма развития ПЭ. С одной стороны – это выраженное снижение детоксицирующей функции печени вследствие острого или хронического заболевания. С другой стороны – формирование функциональных или органических шунтов между системами портального и общего кровообращения, что ведет к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг [22].

Классификация

В настоящее время выделяют следующие формы ПЭ в зависимости от причин, которые привели к ее развитию:

А. Печеночная энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности

Таблица 3

Триггерные факторы печеночной энцефалопатии

Группа факторов	Причина
Повышение поступления белка	Богатая белком диета (7–10%) Желудочно-кишечное кровотечение (25–30%)
Повышение катаболизма белка	Дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гипергликемия
Факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени	Алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция (10–18%), запор
Повышение уровня TNF- α	Алкогольный гепатит тяжелого течения Бактериальная транслокация
Связывание ГАМК-рецепторов	Производные бензодиазепаина, барбитуровой кислоты, фенотиазина (10–15%)
Метаболические нарушения	Ацидоз, азотемия (25–30%), гипогликемия
Электролитные нарушения	Снижение в сыворотке крови концентрации калия, натрия, магния, повышение уровня марганца
Циркуляторные нарушения	Гиповолемия, гипоксия
Подавление синтеза мочевины	Диуретики (25–30%), уменьшение уровня цинка, ацидоз

Таблица 4

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменены	Изменения выявляются при проведении психометрических тестов
Стадия 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, трудность концентрации, забывчивость	Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
Стадия 2 (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия 3 (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

В. Портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени

С. Печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени

При хронических заболеваниях печени ПЭ проявляется в следующих формах:

- Минимальная (ранее носившая название латентной)
- Рецидивирующая
- Хроническая

Минимальная ПЭ занимает особое место в практической деятельности врача, поскольку она трудна для диагностики, характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики, а также отсутствием изменений при регистрации спонтанной *электроэнцефалограммы* (ЭЭГ). Однако своевременное распознавание этой формы важно по двум причинам:

1) частота минимальной ПЭ достигает 32–85% вне зависимости от этиологии заболевания печени;

2) минимальная ПЭ опасна неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, например при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций.

Хроническая персистирующая ПЭ наблюдается редко, преимущественно у больных с выраженными портосистемными коллатеральными, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства. У пациентов с такой формой ПЭ, помимо типичной психоневрологической симптоматики, отмечаются постепенно проявляющиеся симптомы миелопатии — атаксия, хореоатетоз, параплегия. Эти нарушения обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции.

Рецидивирующая ПЭ чаще всего служит причиной госпитализаций больных с циррозом печени. В 90% случаев в возникновении очередного эпизода ПЭ участвуют разрешающие (триггерные) факторы, которые перечислены в табл. 3.

Таблица 5

Шкала комы Глазго

Критерии	Баллы
Открытие глаз:	
спонтанное	4
на звук	3
на боль	2
нет ответа	1
Речь:	
связная	5
отдельные фразы	4
отдельные слова	3
бормотание	2
отсутствует	1
Движения:	
по команде	6
локализация боли	5
отдергивание конечности на боль	4
патологические сгибательные движения	3
патологические разгибательные движения	2
отсутствуют	1
Сумма ...	3–15

Клинические признаки и симптомы

Для оценки жизненного прогноза пациента следует правильно определить стадию ПЭ, так как этот критерий входит в систему оценки тяжести цирроза — классификацию Child–Pugh (табл. 4). Необходимо помнить, что после появления клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживает 42% больных, а в течение 3 лет — всего 23%.

Для оценки состояния сознания больного с ПЭ, в том числе в динамике на фоне терапии, может также применяться шкала Глазго

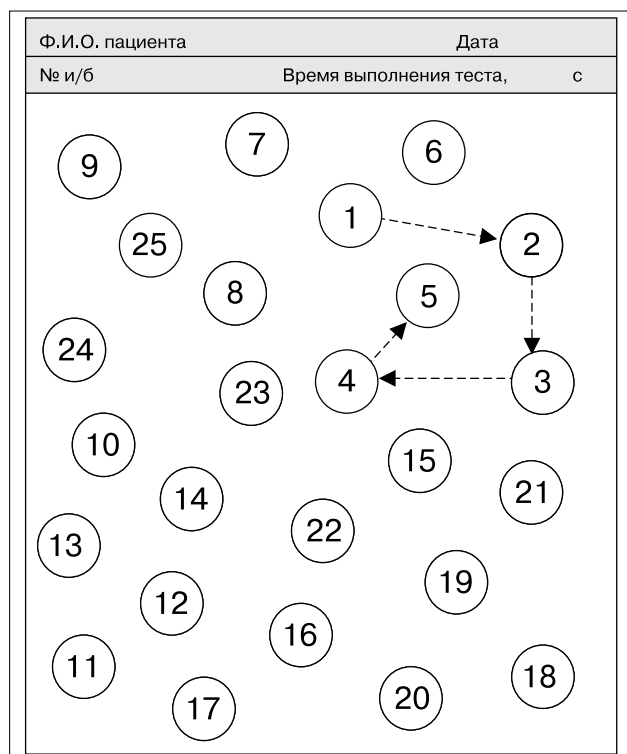


Рис. 1. Пример выполнения теста связи чисел
Fig. 1. Example of number connection test results

(табл. 5). Сумма баллов определяет сознание пациента от ясного (15 баллов) до атонической комы (3 балла).

Диагностика

Диагноз ПЭ устанавливают на основании клинических симптомов и клинико-лабораторных признаков нарушения функции печени. Необходимо оценить сознание, поведение, интеллект, неврологический статус (тремор, изменение почерка, психометрические тесты).

К клиническим проявлениям минимальной ПЭ относятся:

- Нарушение зрительного восприятия
- Снижение внимания и памяти
- Замедление процесса мышления
- Нарушение концентрации внимания
- Снижение работоспособности
- Снижение скорости реакции
- Раздражительность

Таблица 6

Интерпретация результатов теста связи чисел

Время, с	Баллы	Стадия ПЭ
<40	0	Нет
41–60	1	0–1
61–90	2	1–2
91–120	3	2
>120	4	2–3

ПЭ также сопровождается изменениями ЭЭГ, которые становятся явными на 2-й стадии и проявляются уплощением кривой альфа-ритма с последующим появлением тета- и дельта-активности. При ПЭ 0–1-й стадий электроэнцефалография проводится с использованием вызванных зрительных потенциалов. Среди дополнительных методов исследования следует отметить определение уровня аммиака в артериальной крови, который у пациентов с ПЭ повышен в 90% случаев.

Наиболее чувствительным методом в диагностике минимальной ПЭ и оценке степени ее тяжести служит магнитно-резонансная спектроскопия. При исследовании выявляется повышение интенсивности сигнала T1 базальных ганглиев и белого вещества мозга, а также снижение соотношения миоинозитол/креатин и повышение пика глутамин в сером и белом веществе мозга. Все эти изменения коррелируют со степенью тяжести ПЭ. Чувствительность данного метода приближается к 100%.

С целью ранней диагностики ПЭ в клинической практике широко применяются психометрические тесты – связи чисел, число – буква, линии, арифметический, почерка, пересказа и др. Например, при выполнении теста связи чисел пациент соединяет линиями цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги (рис. 1). Оценкой теста служит время, затраченное пациентом на его выполнение, включая время, необходимое для исправления ошибок (табл. 6). Чувствительность психометрических тестов в выявлении ПЭ составляет 70–80%.

Таблица 7

Пациенты, подлежащие скринингу для выявления ранних стадий печеночной энцефалопатии среди больных циррозом печени

Группы риска	
Пациенты, предъявляющие жалобы на когнитивные расстройства Лица, не способные выполнять рутинную работу	Водители автотранспорта; лица тех профессий, которые нуждаются в концентрации внимания и координации движений: «Я испытываю трудности в выполнении привычной работы ...» Пациенты, жалующиеся на снижение внимания: «Я часто путаю ...» Лица, отмечающие снижение памяти: «Я часто забываю ...» Для более точного представления о пациенте целесообразна беседа с родственниками и/или сослуживцами

Таблица 8

Дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии

Клинический признак	Субдуральная гематома	Алкогольный делирий	ПЭ
Типичный симптом	Боль при поколачивании черепа	Галлюцинации	Астериксис
Анамнез	Травма (событие, которое часто забывается)	Абстиненция после длительного запоя	Разрешающие (триггерные) факторы
Дезориентация в пространстве и времени	Меняется	Выраженная	Появляется при ПЭ 2-й стадии
Поведение	Меняется	Очень беспокойное, агрессивное	Спокойное, при ПЭ 3-й стадии может быть агрессивным
Галлюцинации, страх	Не характерны	Ярко выражены	Очень редко
Моторика	Зависит от локализации гематомы	Сильное моторное беспокойство	Замедление
Тремор	Не характерен	Мелко- и среднеразмашистый	Астериксис
Речь	Зависит от локализации гематомы	Быстрая	Замедлена, смазана
Глазные симптомы	Изменение зрачка	—	—
Судороги	+	++++	—

Группы лиц, которые подлежат скрининговому обследованию для выявления ранних стадий ПЭ, представлены в табл. 7.

Дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии

Латентное течение заболевания печени делает дифференциальную диагностику печеночной энцефалопатии достаточно сложной (табл. 8) [2]. Как правило, у таких пациентов, несмотря на отсутствие симптомов очагового поражения *центральной нервной системы* (ЦНС), обоснованно предполагается нарушение мозгового кровообращения или психическое заболевание. При развернутых стадиях ПЭ могут выявляться рефлексы подошвенного разгибания или повышение глубоких сухожильных рефлексов, но при этом очаговая симптоматика анатомически непостоянна. Особенно опасно ошибочное применение в этих случаях диуретических и психотропных средств.

Для разграничения названных состояний очень важны такие методы исследования, как осмотр глазного дна, томография головного мозга, анализ спинномозговой жидкости. Последний метод позволяет исключить абсцесс мозга, субдуральную эмпиему, гематому, опухоль, туберкулому и другие локальные процессы, особенно, если у пациента появляются менингеальные симптомы.

Клинические признаки ПЭ (описаны выше) неспецифичны и их практически невозможно отличить от других метаболических нарушений (уремия, гиперкапния, гипокалиемия). Выяснение истории заболевания, осмотр и биохимические исследования помогают выявлению

заболевания печени, портальной гипертензии и, следовательно, определению печеночной природы энцефалопатии.

Всем пациентам с анамнестическими указаниями на хроническое злоупотребление алкоголем требуется обязательное исключение поражения печени, которое нередко протекает без какой-либо клинической симптоматики.

Общие принципы лечения

1. **Устранение этиологического фактора заболевания печени** — в тех случаях, когда это возможно (например, при алкогольном циррозе).

2. **Устранение триггерных и отягощающих факторов ПЭ** — остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и т. д.

3. **Санация кишечника.** Требуется для удаления азотсодержащих субстанций, что особенно важно в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. Эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. В качестве растворов предпочтительнее применение лактулозы (300 мл на 700 мл воды).

4. **Диета.** Белок в рационе больного ПЭ должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. Для предотвращения процессов катаболизма количество поступающего белка должно быть не менее 60 г/сут (на 2–3-й стадиях ПЭ). После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка

должно быть увеличено до 80–100 г (1–1,5 г/кг). Необходимо учитывать, что у каждого больного циррозом свой порог переносимости пищевого белка, и при белковой intolerантности его дефицит нужно восполнять парентеральными инфузиями.

Калорийность пищи (1800–2500 ккал/сут) обеспечивается адекватным поступлением жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г). Углеводы способствуют уменьшению концентрации аммиака и триптофана в плазме, однако следует помнить, что больным циррозом свойственно развитие нарушения толерантности к глюкозе, что иногда требует назначения инсулина. Применение фруктозы, сорбитола и ксилитола нецелесообразно вследствие повышенного риска лактат-ацидоза.

Учитывая способность пищевых волокон стимулировать рост бифидо- и лактобактерий, снижать проницаемость кишечной стенки, а также адсорбировать токсические субстанции, возможно их использование для уменьшения степени бактериальной транслокации у больных циррозом, осложненным асцитом, и соответственно для профилактики спонтанного бактериального перитонита (СБП).

Пища больного ЦП должна также содержать адекватные количества витаминов и микроэлементов; при нарушении всасывания витаминов показано их парентеральное введение.

5. Медикаментозная терапия включает применение лактулозы, орнитин-аспартата (способствуют связыванию аммиака) и антибиотиков (для подавления аммониепродуцирующей флоры).

Лактулоза назначается 2–3 раза в сутки, дозировка препарата индивидуальна; в качестве простого, но надежного критерия эффективности рассматривается увеличение частоты стула до 2–3 раз в сутки.

Антибиотики применяются в лечении печеночной энцефалопатии с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры. В настоящее время одобрены следующие препараты — рифаксимин, неомицин, метронидазол. В последние годы предпочтение отдается более современному и безопасному рифаксими́ну.

Рифаксимин имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий. Препарат практически не всасывается в *желудочно-кишечном тракте* (ЖКТ), что было убедительно доказано в экспериментальных исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями кишечника. Всасыванию рифаксими́на препятствует наличие в его молекуле пиримидиноидной группы, электрический заряд и ароматическое кольцо которой затрудняет прохождение

через эпителий кишечника. Установлено, что при пероральном приеме натошак, в крови обнаруживается не более 0,4% от принятой дозы.

Минимальное всасывание действующего вещества в плазму крови снижает риск возникновения системных побочных эффектов, внекишечных лекарственных взаимодействий с другими препаратами, а у пациентов с заболеваниями печени и почек нет необходимости в коррекции дозы.

В последние десятилетия эффективность рифаксими́на активно изучалась в зарубежных и российских плацебоконтролируемых исследованиях у больных циррозом с ПЭ от легкой до выраженной стадии. Было доказано положительное действие препарата как на уровень аммония в крови, так и на динамику клинических проявлений ПЭ в условиях монотерапии, в комбинации с последней, при непереносимости лактулозы, а также для профилактики ПЭ после портосистемного шунтирования. В ряде исследований показано уменьшение числа госпитализаций на фоне приема рифаксими́на у пациентов с рецидивирующей энцефалопатией. Рекомендуется следующая схема приема препарата: 1200 мг/сут (по 3 таблетки 200 мг 2 раза в день) в течение 7–10 суток, при необходимости постоянно — ежемесячно на протяжении длительного времени. В случае эффективности возможно применение малых доз (по 1 таблетке 2 раза в день) в течение нескольких месяцев и даже лет. При таком применении доказано достоверное снижение частоты госпитализаций больных по причине ПЭ [14, 20, 23].

Патогенетически обоснованным представляется назначение рифаксими́на для профилактики СБП и других инфекционных осложнений у больных с циррозом печени; клинические исследования в этом направлении продолжаются.

L-орнитин-L-аспартат (LOLA). Принимая во внимание патогенез развития ПЭ, обосновано применение данного препарата для ее лечения. Орнитин и аспартат играют основную роль в превращении аммиака в мочеви́ну. Орнитин входит в этот цикл в качестве субстрата и служит стимулятором для одного из главных ферментов в цикле мочеви́ны; аспартат также включается в цикл превращения аммиака и служит субстратом для синтеза глутамина. Таким образом, прием LOLA усиливает метаболизм аммиака, что способствует уменьшению клинических проявлений ПЭ. В течение последних 10 лет проведено несколько рандомизированных исследований, показавших высокую эффективность и безопасность применения препарата в лечении ПЭ [19].

LOLA выпускается в виде раствора для внутривенной инфузии и в форме гранулята для перорального приема. Стандартная схема применения предусматривает внутривенное капельное введение 20–30 г препарата в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием

9–18 г/сут. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможна комбинация внутривенного и перорального способов. Комбинированная терапия в сочетании с лактулозой способствует элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови, что обуславливает суммацию лечебных эффектов. Следует помнить, что применение данного препарата должно быть ограничено в случае патологии почек, протекающей с явлениями почечной недостаточности с повышенным уровнем креатинина.

При побочном действии бензодиазепинов назначают антагонист бензодиазепиновых рецепторов — флумазенил. Препарат применяется внутривенно струйно в дозе 0,2–0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч, после улучшения состояния — перорально в дозе 50 мг/сут, однако следует отметить кратковременный эффект при его использовании.

С целью коррекции аминокислотного равновесия при ПЭ показано энтеральное или парентеральное назначение препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге. Рекомендуемая доза — 0,3 г/кг/сут.

Эффективность проведенной терапии определяется по обратному развитию клинической симптоматики.

Асцит

Асцит — патологическое накопление жидкости в брюшной полости, встречается более чем у 50% больных с 10-летней историей заболевания печени и значительно ухудшает прогноз жизни пациентов с ЦП. В течение первого года от момента появления асцита выживает от 45 до 82% пациентов, в течение пяти лет — менее 50% [13].

Клинические проявления

Объективно можно обнаружить симптомы, характерные для заболеваний печени — «печеночные знаки», желтуху, энцефалопатию, гинекомастию, венозные коллатерали на передней брюшной стенке. При перкуссии над местом скопления свободной жидкости в брюшной полости (более 1,5 л) вместо тимпанита определяется тупой звук. При напряженном асците пальпация внутренних органов затруднена, печень и селезенка могут баллотировать.

Классификация

В практической работе очень удобна классификация асцита, предложенная Международным клубом по изучению асцита (International Ascetic Club), которая включает три степени в зависимости от его выраженности: 1-я степень — жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании, 2-я степень проявля-

ется симметричным увеличением живота, 3-я степень представляет напряженный асцит [13]. Если правильное назначение мочегонных препаратов не приводит к уменьшению клинической симптоматики асцита, то его называют резистентным, что встречается в 10% случаев. Выживаемость таких пациентов в течение 1 года не превышает 50%.

Диагностические критерии резистентного асцита:

1. Длительность лечения — интенсивная терапия мочегонными препаратами (максимальные дозировки: антагонисты альдостерона 400 мг/сут, фуросемид 160 мг/сут) в течение 1 недели при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут

2. Отсутствие ответа на лечение — снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня

3. Ранний рецидив — возврат асцита 2–3-й степени в течение 4 недель от начала лечения

4. Осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:

— портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов;

— почечная недостаточность вследствие диуретической терапии: повышение содержания сывороточного креатинина на 100% со значением >2 мг/дл у пациентов, которые ответили на лечение диуретиками;

— гипонатриемия — понижение концентрации сывороточного Na более чем на 10 ммоль/л до уровня <125 ммоль/л;

— гипокалиемия — снижение содержания сывороточного K <3,5 ммоль/л;

— гиперкалиемия — повышение уровня сывороточного K >5,5 ммоль/л.

Диагностика

При обращении к врачу пациента с впервые выявленным асцитом обязательно исследование асцитической жидкости — абдоминальный парацентез. Цель — выявление причины возникновения асцита с использованием биохимического и цитологического анализов. Если больному с асцитом ранее уже был установлен и доказан диагноз ЦП, то показаниями к проведению диагностического парацентеза служат:

- Факт госпитализации пациента
- Признаки перитонита или инфекции
- Печеночная энцефалопатия
- Ухудшение функции почек
- Желудочно-кишечное кровотечение (перед назначением антибиотиков)

Больным с напряженным асцитом для облегчения их состояния и уменьшения одышки выполняется лечебный объемный парацентез. Парацентез — достаточно безопасная процедура, при правильном проведении осложнения составляют менее 1%. Забор АЖ проводят в стериль-



Рис. 2. Места введения катетера при выполнении парацентеза
Fig. 2. Catheter injection sites for paracentesis

ных условиях. Врач обязательно должен надеть перчатки и маску. Кожу пациента обрабатывают антисептиком, затем место прокола обкладывают стерильной тканью.

Методика выполнения парацентеза и последующий уход за пациентом. Эвакуация АЖ осуществляется с помощью мягкого катетера, который входит в состав стерильного набора для выполнения парацентеза. Катетер вводят на 2 см ниже пупка по срединной линии тела либо на 2–4 см медиальнее и выше переднего верхнего отростка подвздошной кости (рис. 2). Для предотвращения последующего подтекания АЖ перед введением троакара кожу смещают вниз на 2 см.

Перед проведением парацентеза необходимо получить информированное согласие пациента на проведение процедуры (приложение 1).

Исследование асцитической жидкости

Обычно АЖ прозрачна и имеет соломенный цвет, примесь крови наблюдается при злокачественном процессе в брюшной полости либо малом тазу, недавно проведенном парацентезе или выполнении инвазивных процедур. Электролитный состав аналогичен другим внеклеточным жидкостям. В АЖ подсчитывают также количество лей-

коцитов (и их процентное соотношение), эритроцитов, осуществляют поиск атипичных клеток и бактерий. Подсчет лейкоцитов важен для выявления СБП, который встречается у 15% госпитализируемых пациентов с ЦП и асцитом. Содержание нейтрофилов >250 клеток/ мм^3 ($0,25 \times 10^9/\text{л}$) является критерием СБП при отсутствии перфораций или воспаления органов брюшной полости. Уровень эритроцитов при цирротическом асците обычно не превышает 1 тыс. клеток/ мм^3 ; геморрагический асцит (>50 тыс. клеток/ мм^3) обнаруживается у 2% пациентов с циррозом, из которых $\frac{1}{3}$ имеет ГЦК. У половины больных с геморрагическим асцитом причину его установить не удается.

При биохимическом исследовании в АЖ обычно определяют уровень общего белка, альбумина, глюкозы, амилазы, *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ), триглицеридов. Всем пациентам необходимо выполнять посев АЖ на стерильность. Для исследования на аэробную и анаэробную культуру полученную АЖ следует немедленно поместить во флаконы с питательной средой и отправить в лабораторию. В многих исследованиях установлено, что немедленный посев на гемокультуру позволяет идентифицировать микроорганизм в 72–90% случаев СБП.

Обязательные и дополнительные лабораторные тесты при исследовании асцитической жидкости

Обязательные	Дополнительные
Определение количества лейкоцитов с подсчетом нейтрофилов	Определение амилазы (подозрение на панкреатит или перфорацию кишечника)
Определение концентрации альбумина	Определение глюкозы и ЛДГ (подозрение на вторичный перитонит)
Определение концентрации общего белка	Цитологическое исследование (атипичные клетки, перитонеальный карциноматоз, подозрение на опухолевую природу асцита)
Посев на микрофлору у постели больного (если полиморфноядерных лейкоцитов более 250 в мм^3 , рост бактерий более, чем в 80% случаев)	Повышенный билирубин (перфорация желчного протока или кишечника)

Таблица 9

Дифференциальная диагностика причин развития асцита в зависимости от уровня СААГ

Величина градиента	
$\geq 1,1$ г/дл (портальная гипертензия)	$< 1,1$ г/дл
Цирроз печени Алкогольный гепатит Сердечная недостаточность Тромбоз портальной вены Синдром Бадда – Киари Метастазы в печень	Карциноматоз брюшины Туберкулезный перитонит Панкреатический асцит Билиарный асцит Нефротический синдром Серозит

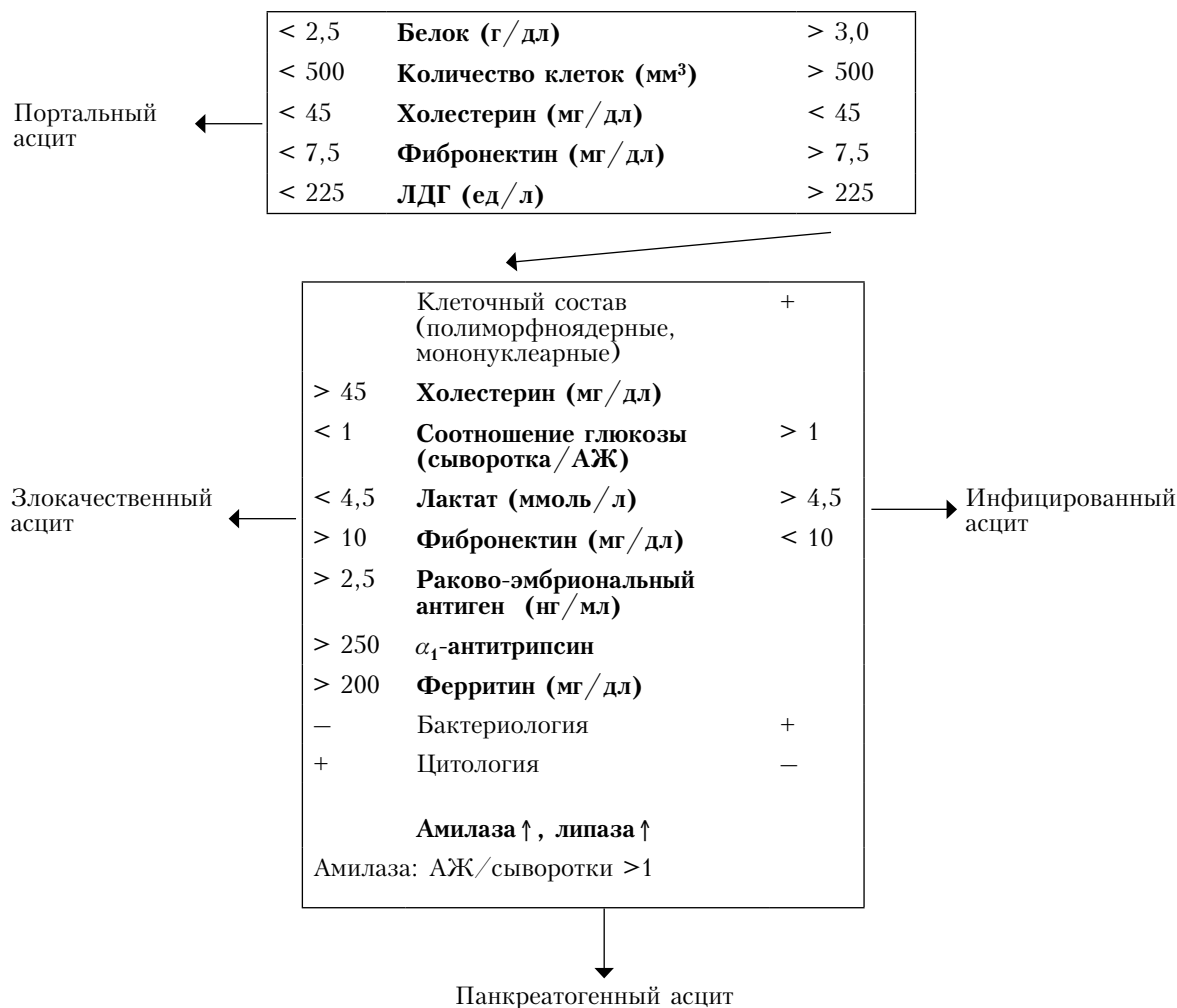


Рис. 3. Этапы дифференциальной диагностики между портальным, инфицированным, злокачественным и панкреатогенным асцитом

Fig. 3. Differential diagnostics stages for portal, infection, malignant and pancreatogenic ascites

На основании полученных при исследовании АЖ данных необходимо провести дифференциальную диагностику асцита, этапы выполнения которой показаны на рис. 3.

Если цирротическая этиология асцита доказана, как правило, достаточно оценки содержания общего белка, альбумина, количества нейтрофилов в 1 мл АЖ и ее посева на стерильность.

Со степенью портальной гипертензии тесно коррелирует *сывороточно-асцитический градиент альбумина* (СААГ), который рассчитывается по следующей формуле: СААГ = альбумин сыворотки – альбумин АЖ. Значения СААГ 1,1 г/дл и больше в 80% случаев свидетельствуют в пользу портальной гипертензии как причины развития асцита (табл. 9) [18].

Лечение

В соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита пациенты с

1-й степенью заболевания не нуждаются в лечении и/или назначении диеты с ограничением соли (приложение 2).

При 2-й степени выраженности асцита больному рекомендуется диета с ограничением поступающего с пищей натрия до 4,6–6,9 г соли в день, что означает приготовление пищи без добавления соли. В дополнение к диете назначается спиронолактон (верошпирон) в начальной дозе 50–200 мг/сут или амилорид 5–10 мг/сут. Дозу верошпирина увеличивают постепенно: шаг – 100 мг в 7 дней, максимальная доза 400 мг/сут. Критерий эффективности проводимой терапии: уменьшение массы тела не менее чем на 2 кг в неделю. Неэффективность монотерапии верошпирином или развитие гиперкалиемии служит основанием для добавления фуросемида [21] в начальной дозе 40 мг/сут с постепенным увеличением на 40 мг каждые 7 дней до максимальной 160 мг/сут. В случае гиперкалиемии назначает-

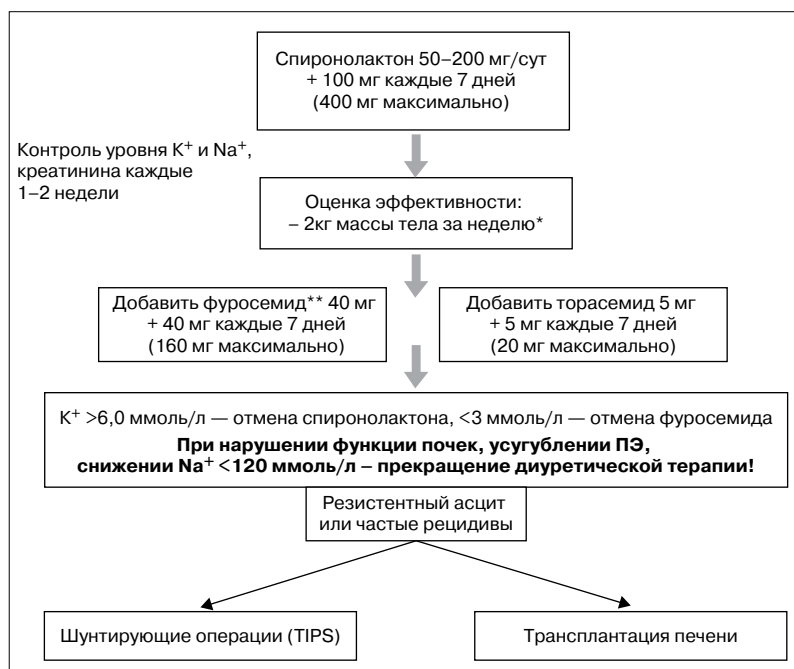


Рис. 4. Лечебный алгоритм при асците

*Максимальное уменьшение массы тела для пациентов без периферических отеков — 0,5 кг в день, с периферическими отеками — 1 кг в день (риск почечной недостаточности и гипонатриемии!).

**Спиронолактон и петлевые диуретики обладают функциональным антагонизмом — рекомендуется назначать препараты с разницей в 3 ч

Fig. 4. Therapeutic approach in ascites.

*The maximal weight loss in patients without dependent edema - 0,5 kilogram per day, with dependent edema - 1 kilogram per day (risk of renal failure and hyponatremias!).

** Spironolactone and loop diuretics have functional antagonism - it is recommended to administer drugs with at least three hour interval.

ся максимально допустимая доза верошпирона 400 мг/сут. Максимальное уменьшение массы тела для пациентов с асцитом без периферических отеков составляет 0,5 кг в день, для пациентов с асцитом и периферическими отеками — 1 кг в день.

Диуретическая терапия должна проводиться при обязательном тщательном мониторинговании состояния больного, уровня его сознания и контроле за содержанием электролитов в сыворотке крови (натрий и калий). Уменьшение концентрации сывороточного натрия менее 120 ммоль/л, прогрессирующая почечная недостаточность и углубление печеночной энцефалопатии являются показанием для срочной отмены диуретиков. При снижении уровня сывороточного калия менее 3 ммоль/л следует отменить фуросемид, а при повышении более 6 ммоль/л — отменить верошпирон.

Пациентам с 3-й степенью асцита проводят парацентез с назначением альбумина — 8 г на каждый удаленный литр АЖ в целях профилактики циркуляторных расстройств. Эта процедура безопасна, эффективна и имеет меньше побоч-

ных проявлений, чем диуретическая терапия. При эвакуации жидкости объемом более 5 л предпочтительно назначение альбумина, а не плазмозамещающих растворов (декстран, полиглюкин и др.). В дальнейшем, ввиду задержки натрия у таких пациентов, им назначают достаточно высокие дозы мочегонных препаратов в сочетании с бессолевой диетой (рис. 4).

Необходимо помнить, что при приеме диуретических препаратов часто развиваются портосистемная энцефалопатия в отсутствие других провоцирующих факторов, а также почечная недостаточность и электролитные нарушения (гипонатриемия, гипо-, гиперкалиемия). У мужчин применение высоких доз спиронолактона приводит к развитию гинекомастии и эректильной дисфункции.

Лечение резистентного асцита

Радикальный метод лечения ЦП, осложненного резистентным (рефрактерным) асцитом, — трансплантация печени, что часто сопряжено с длительным наблюдением за пациентом в Листе ожидания. В этот период возможно наложение *трансъюгулярного портосистемного шунта* (TIPS) или, по мере необходимости, проведение повторных парацентезов, что выполняется с кратностью 1 раз в 2–4 недели в сочетании с внутривенными трансфузиями альбумина.

Не следует забывать, что нередко асцит ошибочно расценивается как резистентный. Причинами неэффективности диуретической терапии может быть несоблюдение пациентом гипонатриемической диеты, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, вызывающих задержку жидкости, назначение низких доз диуретиков.

Инфекционные осложнения цирроза печени

Бактериальные инфекции у больных ЦП присутствуют на момент госпитализации у 25–30% пациентов и повышают риск смерти в первый месяц на 38%. К наиболее распространенным инфекционным осложнениям относятся: СБП, мочевиная инфекция, пневмония, инфекции мягких тканей и бактериемия. Тяжесть состояния по классификации MELD, большое количество инвазивных процедур, малое расстояние между кроватями и пребывание в условиях клиники

служат предрасполагающими факторами для развития нозокомиальной инфекции у больных циррозом [16, 24].

По времени возникновения выделяют инфекции:

- внебольничную (*community-acquired*) — диагноз установлен в первые 48–72 ч от момента поступления пациента без его госпитализации в предшествующие 6 месяцев (30% госпитализированных больных); чаще представлена СБП и мочевой инфекцией;

- связанную с оказанием медицинской помощи (*healthcare-associated*) — диагноз установлен в первые 48–72 ч от момента поступления больного, имевшего не менее 2 дней госпитализации в предшествующие 6 месяцев (30% госпитализированных больных); также чаще представлена СБП и мочевой инфекцией;

- нозокомиальную — диагноз установлен после 48–72 ч от момента поступления больного (40% госпитализированных больных); преимущественно проявляется в виде мочевой и *Cl. difficile*-ассоциированной инфекцией.

По ответу на терапию выделяют бактерии с:

- широкой лекарственной устойчивостью (*Extremely Drug Resistant, XDR*) — резистентность к одному и более препарату в двух и менее антимикробных категориях;

- множественной лекарственной устойчивостью (*Multi Drug Resistance, MDR*) — это приобретенная резистентность микроорганизма к одному и более препарату в трех и более антимикробных категориях. Факторы риска формирования MDR — наличие инфекции, вызванной MDR-штаммами, в течение предыдущих 6 месяцев и применение β -лактамов на протяжении предыдущих 3 месяцев, длительный профилактический прием фторхинолонов;

- полирезистентностью (*Poli Drug Resistance, PDR*) — устойчивость ко всем антимикробным препаратам во всех категориях.

Диагностический поиск при подозрении на инфекционное осложнение при ЦП включает детальное изучение жалоб и анамнеза, полное физикальное обследование, подсчет нейтрофилов в общем анализе крови, диагностический парацентез с посевом асцитической жидкости, посев крови, анализ мочи и посев мочи, общий анализ мокроты, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, посев кала, исследование токсинов А и В *Cl. difficile* в кале, оценку признаков систем-

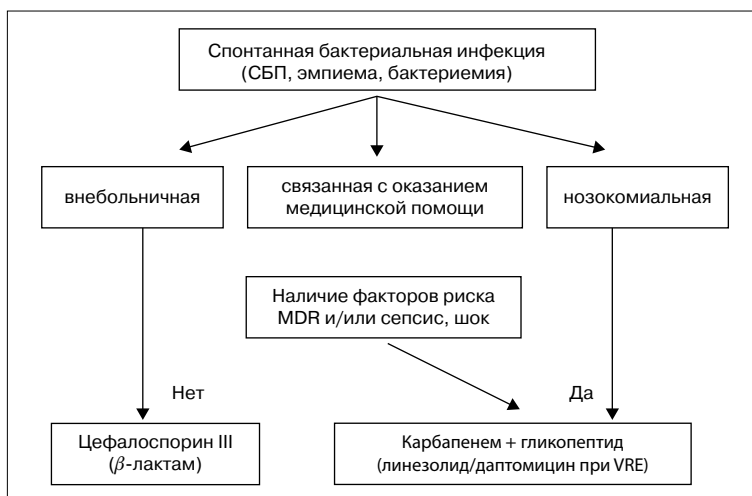


Рис. 5. Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии при инфекционных осложнениях ЦП
VRE — ванкомицинрезистентные *Enterococcus*
Fig. 5. Empirical antibacterial therapy at infection related complications of LC: management algorithm
VRE - vancomycin-resistant *Enterococcus*

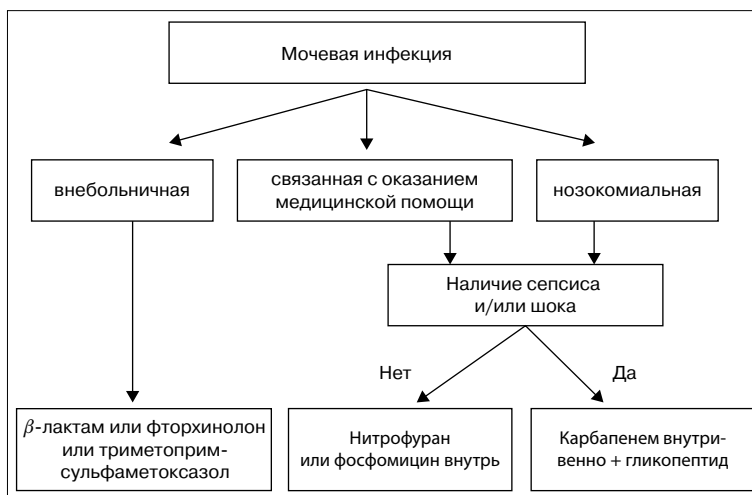


Рис. 6. Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии при мочевой инфекции
Fig. 6. Empirical antibacterial therapy in the urinary infection: management algorithm

ной реакции организма (*Systemic inflammatory response syndrome, SIRS*) на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция).

Критерии SIRS:

- Температура тела $\geq 38^\circ\text{C}$ (фебрильная) или $\leq 36^\circ\text{C}$ (гипотермия)
- Частота сердечных сокращений ≥ 90 в минуту (тахикардия)
- Тахипноэ: частота дыхания ≥ 20 в минуту или гипервентиляция с содержанием диоксида углерода в крови ≤ 32 мм рт. ст.
- Лейкоцитоз ($\geq 12 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения ($\leq 4 \times 10^9/\text{л}$) или смещение лейкоцитарной формулы влево.

Таблица 10

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах
с высокой частотой выявления MDR-штаммов

Тип инфекции	Рекомендуемые группы препаратов
СБП, эмпиема, бактериемия	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид*
Мочевая инфекция**:	
без осложнений	Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь или фосфомицин 1,0 г/сут
SIRS/сепсис	Карбапенем + гликопептид*
Пневмония	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + ципрофлоксацин 400 мг/8 ч внутривенно при риске MRSA#: + ванкомицин или линезолид внутривенно
Инфекции мягких тканей	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид*

* При высоком риске VRE ванкомицин следует заменить на даптомицин или линезолид внутривенно.

**В том числе инфекции, связанные с медицинской помощью.

#Пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких, [любая] предшествующая антибактериальная терапия, носители MRSA (метициллинрезистентные *St. aureus*) в носоглотке.

Таблица 11

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах
с низкой частотой выявления MDR-штаммов

Тип инфекции	Рекомендуемые группы препаратов
СБП, эмпиема, бактериемия	Пиперциллин-тазобактам
Мочевая инфекция*:	
без осложнений	Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь или фосфомицин 1,0 г/сут
SIRS/сепсис	Пиперциллин-тазобактам (сепсис)
Пневмония*	Пиперциллин-тазобактам
Инфекции мягких тканей	Цефтазидим + клоксациллин

*В том числе инфекции, связанные с медицинской помощью.

Таблица 12

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах
с высокой частотой выявления ESBL-штаммов

Тип инфекции	Рекомендуемые группы препаратов
Спонтанная инфекция:	
нетяжелого течения	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно
тяжелая + сепсис/шок	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид
Мочевая инфекция:	
без осложнений	Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь
SIRS	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно
сепсис + септический шок	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид
Пневмония	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + ципрофлоксацин 400 мг/8 ч внутривенно при риске MRSA: + ванкомицин или линезолид внутривенно
Инфекции мягких тканей	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид

Таблица 13

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частотой выявления ESBL- и VSE-штаммов

Тип инфекции	Рекомендуемые группы препаратов
СБП, эмпиема, бактериемия	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид
Мочевая инфекция:	
без осложнений	Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь
сепсис	Карбапенем
Пневмония	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + ципрофлоксацин 400 мг/8 ч внутривенно при риске MRSA: + ванкомицин или линезолид внутривенно
Инфекции мягких тканей	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + гликопептид

Таблица 14

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частотой выявления ESBL- и VRE-штаммов

Тип инфекции	Рекомендуемые группы препаратов
СБП, эмпиема, бактериемия	Меропенем 1,0 г/8 ч внутривенно + линезолид или даптомицин
Мочевая инфекция:	
без осложнений	Нитрофуран 50 мг/6 ч внутрь
SIRS	Карбапенем
сепсис + септический шок	Карбапенем + линезолид или даптомицин
Пневмония	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + ципрофлоксацин 400 мг/8 ч внутривенно при риске MRSA: + ванкомицин
Инфекции мягких тканей	Меропенем 1,0 г/8 ч или цефтазидим 2,0 г/8 ч внутривенно + линезолид или даптомицин

Диагностика бактериальных осложнений ЦП часто представляет сложности в связи со стертой клинической картиной заболевания. Иногда инфекционные осложнения проявляются лишь усугублением печеночной энцефалопатии. К простым и доступным скрининговым тестам на наличие бактериальной инфекции при циррозе печени относится *C-реактивный белок* (СРБ) и про-кальцитонин (>0,5 нг/мл).

Алгоритм назначения эмпирической антибактериальной терапии при инфекционных осложнениях ЦП представлен на рис. 5.

К препаратам выбора при мочевиной инфекции относятся β -лактамы (фторхинолоны, триметоприм-сульфаметоксазол) при внебольничной инфекции, нитрофуран (фосфомицин) при инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, или карбапенем внутривенно + гликопептид при нозокомиальной инфекции (рис. 6) [10].

В случае развития нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частотой выявления MDR-штаммов необходима «тяжелая артиллерия» в виде карбапенема, цефалоспорины, гликопептида (табл. 10).

При эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций в регионах с низкой

частотой выявления MDR-штаммов предпочтение следует отдать пиперациллин-тазобактаму, нитрофуранам и комбинации цефтазидима и клотаксациллина (табл. 11).

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частотой выявления ESBL-штаммов (ESBL — *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазу расширенного спектра) представлена в табл. 12.

В регионах с высокой частотой выявления ESBL- и VSE-штаммов эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций также включает в себя карбапенемы, цефалоспорины, гликопептиды (табл. 13).

Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций в регионах с высокой частотой выявления ESBL- и VRE-штаммов представлена в табл. 14.

В случае нахождения больного в отделении интенсивной терапии и наличия тяжелого сепсиса или шока (по шкалам оценки тяжести состояния APACHE III ≥ 15 или SOFA >8) возможно применение эмпирической антибактериальной терапии, представленной на рис. 7.

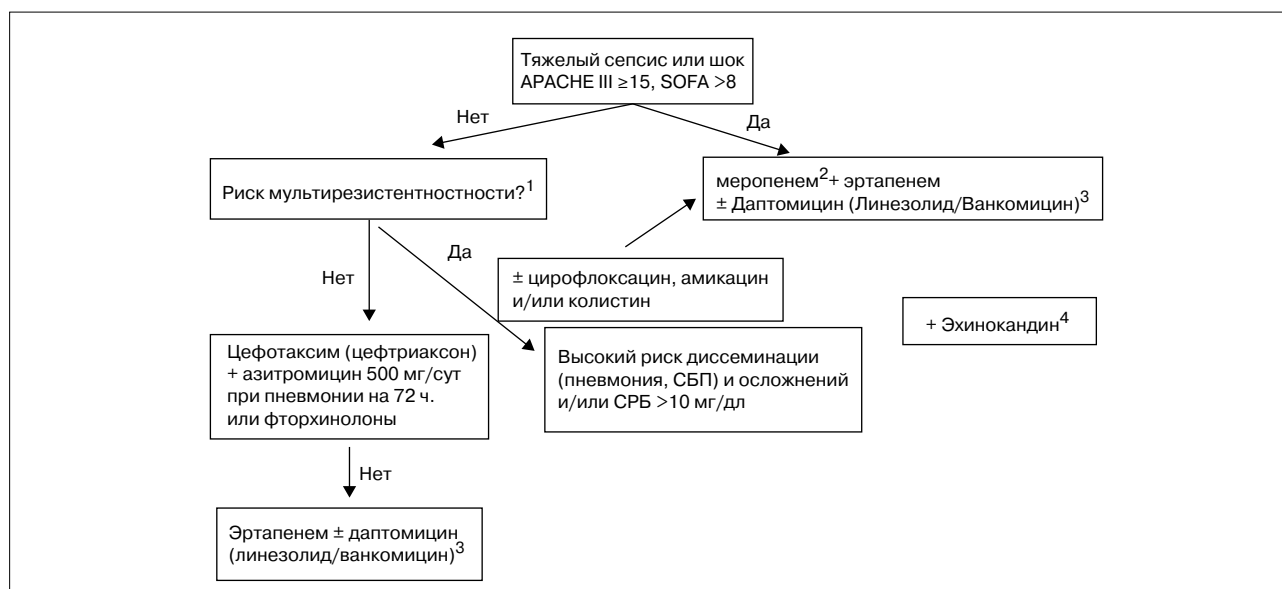


Рис. 7. Эмпирическая антибактериальная терапия в отделении интенсивной терапии

1 — факторы риска: ранее выявленные штаммы, антибактериальная терапия или госпитализация в течение >5 дней в течение последних 3 мес, домашний уход с сиделкой/медсестрой

2 — в случае предшествующего лечения карбапенемами назначают Пиперциллин-тазобактам (или Цефотазидим + Тигециклин)

3 — Линезолид в случае пневмонии, инфекций мягких тканей или ЦНС; Ванкомицин назначается вместо Даптомицина/Линезолида при СКФ >60 мл/мин, отсутствии других нефротоксичных лекарств и анамнеза терапии этим препаратом в течение 1 мес

4 — при наличии 2 и более критериев: (1) колонизация *Candida* spp (кандидурия или в ректальном мазке) и прием антибиотиков или стероидов, (2) парентеральное питание, (3) панкреонекроз или операции на ЖКТ, (4) заместительная почечная терапия.

Fig. 7. Empirical antibacterial therapy in intensive care unit

1 — risk factors: early identification of strain, antibacterial therapy or hospital admission for over 5 days within the last 3 months, nurse-assisted medical care at home

2 — in the case of previous carbapenem treatment administer piperacillin/tazobactam (ceftazidime + tigecycline) 3 — Linezolid in the case of pneumonia, soft-tissue or CNS infection; Vancomycin is prescribed instead of Daptomycin/Linezolid at RFR > 60 ml/min., absence of the other nephrotoxic drugs and intake with this drug during the previous month; 4 — in the presence of 2 and more criteria: (1) colonization of *Candida* spp (candiduria or positive rectal swab) and intake of antibiotics or steroids, (2) parenteral nutrition, (3) pancreatic necrosis or gastrointestinal surgery, (4) renal replacement therapy

Инфицирование асцитической жидкости

Цирроз печени часто служит причиной вторичного иммунодефицита. Спонтанный бактериальный перитонит, возможно, самое характерное инфекционное осложнение ЦП: по данным литературы, его выявляют у 7–31% больных с асцитом.

Клиническая картина СБП

Клиническая симптоматика СБП включает: боль в животе различной интенсивности, без четкой локализации; лихорадку и нарастание пече-

ночной энцефалопатии без видимых провоцирующих факторов. У 8–10% пациентов определяется положительный симптом раздражения брюшины. Ригидность брюшных мышц редко встречается при напряженном асците. Лихорадка отмечается у 50% больных с СБП и может быть связана с септическим шоком, часто температура тела повышается только до субфебрильных цифр. У 10–15% пациентов возникают рвота, диарея, наблюдаются признаки пареза кишечника. Иногда заболевание манифестирует септическим шоком с выраженной гипотензией, тахикардией, олигурией.

Таблица 15

Классификация инфицированных асцитов (по P. Gines)

Тип инфекции	Количество нейтрофилов в 1 мм³ АЖ	Результат посева АЖ
Спонтанный бактериальный перитонит	≥250	Положительный/отрицательный
Бактериальный асцит	<250	Положительный
Вторичный бактериальный перитонит	≥250	Положительный (полимикробный)
Полимикробный бактериальный асцит	<250	Положительный

Вместе с тем у 10–33% больных начальная симптоматика отсутствует и заболевание выявляют случайно при исследовании асцитической жидкости. Это может быть связано с тем, что обычно у таких больных преобладает клиника ПЭ, что затухивает другую симптоматику.

Большинство эпизодов инфицирования АЖ вызывается кишечными бактериями. В 70% случаев возбудителями бактериального асцита служат грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli* и *Klebsiella spp*; 10–20% составляют грамположительные кокки (*Streptococcus pneumoniae*), часто встречается *Candida albicans* [8]. Анаэробную флору высевают в 3–4% случаев.

К основным факторам, предрасполагающим к развитию инфицирования асцитической жидкости, относят [18]:

- Тяжелое заболевание печени — уровень сывороточного билирубина выше 3,2 мг/дл, количество тромбоцитов крови ниже 98 тыс./мл

- Желудочно-кишечное кровотечение

Содержание белка асцитической жидкости менее 1 г/дл и/или C_3 -компонента комплемента ниже 13 мг/дл

- Инфекция мочевыводящих путей
- Избыточный бактериальный рост
- Врачебные манипуляции (введение мочевого, внутривенного катетера и/или пребывание пациента в отделении интенсивной терапии)

- Эпизоды СБП в анамнезе

Диагностика инфицирования асцитической жидкости

Ввиду того, что клинические проявления инфицирования АЖ нередко неспецифичны, диагноз этого осложнения основывается на результатах ее исследования. Критерии диагноза представлены в табл. 15 [13].

Из данных таблицы видно, что инфицирование асцитической жидкости подразделяется на *собственно спонтанный бактериальный перитонит*, при котором количество нейтрофилов составляет более 250 в 1 мм³ независимо от результата посева АЖ, и *бактериальный асцит*, при котором оно менее 250 в 1 мм³, но отмечается положительный результат посева. *Вторичный бактериальный перитонит* может быть заподозрен при получении полимикробной культуры посева АЖ в сочетании с нейтрофилами ≥ 250 в 1 мм³. Этот вариант инфицирования возникает в случае перфорации кишки, таким пациентам требуется срочное проведение рентгенологического или КТ-исследования, при необходимости хирургическое вмешательство. *Полимикробный бактериальный асцит* — ятрогенное состояние, вызванное повреждением кишечника во время выполнения парацентеза. Результат посева положительный, но полимикробный бактериальный асцит обычно не приводит к увеличению содержания нейтрофилов

и разрешается самостоятельно. *Спонтанная бактериальная эмпиема плевры* возникает у пациентов с гидротораксом. Диагноз устанавливается при высеивании микрофлоры и количестве нейтрофилов в плевральной жидкости ≥ 250 в 1 мм³ либо при негативном результате посева и количестве нейтрофилов ≥ 500 в 1 мм³. Дальнейшая тактика ведения этой группы пациентов такая же, как при СБП.

Показаниями к экстренному проведению диагностического парацентеза при ЦП служат симптомы инфицирования асцитической жидкости (боль в животе, лихорадка, лейкоцитоз, появление или нарастание глубины энцефалопатии или выраженности почечной недостаточности); желудочно-кишечное кровотечение или гипотензия.

Лечение инфицированного асцита

Антибактериальная терапия назначается пациентам с собственно СБП и бактериальным асцитом с клиническими проявлениями инфекции. Препаратом выбора служит антибиотик из группы цефалоспоринов 3-го поколения цефотаксим, который принимается по 2 г каждые 8 ч в течение 5–7 дней (эффективен в 90% случаев). В зависимости от эпидемических данных возможен подбор эмпирической терапии (см. табл. 10–14).

Неэффективность антибиотикотерапии определяют по отсутствию улучшения клинической картины и уменьшения количества нейтрофилов в асцитической жидкости через 2 дня от начала лечения. Заменять антибиотик следует с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. Также в случае неэффективности терапии необходимо помнить о возможности развития вторичного перитонита.

Наиболее важным негативным предиктором выживаемости при СБП служит развитие почечной недостаточности. Назначение альбумина в дозе 1,5 г/кг массы тела (но не более 100 г сухого вещества) в день постановки диагноза и 1 г/кг на 3-й день позволяет снизить смертность с 30 до 10%. Обязательно введение указанных доз альбумина больным с уровнем сывороточного креатинина более 1 мг/дл и билирубина более 4 мг/дл. К другим факторам, связанным с повышением смертности у пациентов с СБП, относятся: наличие почечной недостаточности до эпизода СБП, пожилой возраст, положительный результат посева АЖ и высокий уровень билирубина.

Профилактика инфицирования асцитической жидкости

Вследствие того, что повторные эпизоды СБП отмечаются у 70% больных и служат основной причиной летальных исходов, эти пациенты должны быть включены в Лист ожидания трансплантации печени. Им показано проведение профилактики инфицирования АЖ препаратами группы фторхинолонов (норфлоксацин,

ципрофлоксацин) **постоянно** до исчезновения асцита или пересадки печени. Профилактика антибактериальными средствами проводится и в случае кровотечения из верхних отделов ЖКТ независимо от наличия или отсутствия асцита. Препаратами выбора у таких пациентов служат норфлоксацин в дозе 400 мг 2 раза в сутки *per os* или цефтриаксон 2 г/сут внутривенно в течение 7 дней. Перед началом профилактического курса необходимо исключить СБП или другую инфекцию.

Оценка эффективности лечения

Международное общество по изучению асцита рекомендует повторить исследование АЖ через 2 дня. Эффективность антибиотикотерапии определяют по исчезновению клинической симптоматики и уменьшению количества нейтрофилов АЖ более чем на 25%. Заменять антибиотик следует с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. В случае неэффективности лечения необходимо помнить также о возможности развития вторичного перитонита. Продолжительность жизни пациентов после эпизода СБП составляет 1 год в 30–50% случаев и 2 года — в 25–30%.

Гепаторенальный синдром

Гепаторенальный синдром — функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек. Международное общество по изучению асцита для установления диагноза ГРС рекомендует использовать следующие критерии [13]:

- Цирроз печени с асцитом
- Креатинин сыворотки крови выше 1,5 мг/дл (>133 мкмоль/л)
- Не отмечается снижение сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) после 2-дневной отмены диуретической терапии и введения жидкости с альбумином (рекомендуемая доза альбумина 1 г/кг в сутки до максимальной 100 г/сут)
- Отсутствие других причин для развития почечной недостаточности (шок, сепсис, уменьшение объема циркулирующей плазмы, использование нефротоксичных лекарств)
- Исключены паренхиматозные заболевания почек при наличии протеинурии (>500 мг/сут), микрогематурии (>50 эритроцитов в поле зрения) и/или изменений почек при ультрасонографии

У больных с декомпенсированным циррозом печени в конечном итоге присоединяется и прогрессирует функциональная почечная недостаточность. Примерно у 15% пациентов ГРС развивается в течение 6 месяцев от момента первой госпитализации по поводу асцита, у 40% — в течение 5 лет.

Классификация

Возможно развитие двух типов гепаторенального синдрома. ГРС 1-го типа протекает с быстрой декомпенсацией, уровень сывороточного креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл. Этот синдром чаще возникает на фоне СБП, алкогольного гепатита или выполнения объемного парacentеза без последующего восполнения альбумином. Без лечения или пересадки печени больные с ГРС 1-го типа живут не более 2 недель.

ГРС 2-го типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени и тесно связан с резистентным асцитом. При этом варианте заболевание характеризуется медленным течением, почечная недостаточность менее выражена (креатинин сыворотки не превышает 1,5–2,5 мг/дл).

Клинические симптомы

Специфических признаков ГРС нет. Клиника определяется сочетанием симптомов острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Для ГРС характерны жажда, апатия, слабость. Увеличивается в объеме живот, снижается артериальное давление, возможно нарастание желтухи. К типичным почечным признакам болезни относятся олигурия, снижение фильтрационной функции почек с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина и азота мочевины крови. При этом концентрационная способность почек достаточно сохранена. Протеинурия, изменения в мочевом осадке при ГРС минимальны и обнаруживаются редко. В терминальной стадии может присоединиться гиперкалиемия, гипохлоремия.

Диагностика

При наличии выраженного асцита без ответа на проводимую терапию, артериальной гипотензии, гипонатриемии следует помнить о вероятности развития у пациента ГРС. Диагностика основывается на критериях Международного клуба по изучению асцита (IAC) (2007 г.). Для постановки диагноза требуется наличие всех критериев (см. выше). После выявления почечной недостаточности диагностика ГРС осуществляется методом исключения. Необходимо последовательно исключить прerenальную *острую почечную недостаточность* (ОПН), развивающуюся при потере жидкости; гемодинамический и септический шок, приводящий к острому канальцевому некрозу; прием нефротоксичных препаратов; хронические заболевания почек и обструкцию мочевыводящих путей. ГРС диагностируется, если все другие причины почечной недостаточности исключены, а также проведено лечение гиповолемии и сепсиса. В то же время возможно сочетание ГРС с другой патологией почек, которая не обуславливает в данный момент тяжесть состояния пациента.

Таблица 16

Дифференциальная диагностика ГРС и других причин почечной недостаточности при заболеваниях печени

Показатель	Гепаторенальный синдром	Преренальная ОПН	Острый канальцевый некроз	Первичная хроническая патология почек
Натрий мочи, ммоль/л	<10	<10	>20	>30
Креатинин плазмы/мочи	>30	>20	<15	<20
Протеинурия, мг/сут	<500	—	<500	>500
Мочевой осадок	Без патологии/небольшое количество белка, эритроцитов, лейкоцитов и гиалиновых цилиндров	Без патологии/нет мочи	Канальцевый эпителий, клетки с пигментом, зернистые цилиндры, возможно незначительное увеличение числа эритроцитов и лейкоцитов	Увеличение количества лейкоцитов, эритроцитов
Причины и провоцирующие факторы	ЦП, осложненный резистентным асцитом, желудочно-кишечным кровотечением, инфекцией	Уменьшение эффективного объема циркулирующей крови (ОЦК)	Снижение эффективного ОЦК, нефротоксичные вещества, сепсис	Зависит от варианта заболевания
Эффект увеличения ОЦК	Нет эффекта	Улучшение	Следует поддерживать нормоволемию	Следует поддерживать нормоволемию

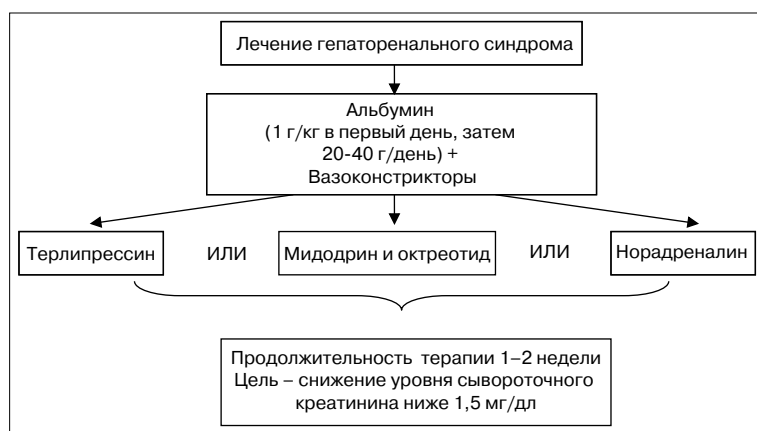


Рис. 8. Схема ведения пациентов с гепаторенальным синдромом

Fig. 8. Hepatorenal syndrome management algorithm

Дифференциальная диагностика

ГРС чаще всего приходится дифференцировать с острым канальцевым некрозом при токсических нефропатиях, с нефритом, тяжелой инфекцией (сепсис, острый холангит, лептоспироз, лихорадка), анурией при декомпенсированной сердечной недостаточности.

При остром канальцевом некрозе возможно поражение почек из-за нефротоксического действия вещества, приведшего к острой печеночной недостаточности (ацетаминофен, бледная поганка и т. д.) или вследствие действия антибиотиков, рентгеноконтрастных препаратов. Почечная

недостаточность у больных ЦП может иметь в качестве причины не ГРС (табл. 16), а предшествующие заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит и др.). Без предшествующей патологии печени острая почечная недостаточность в большинстве случаев возникает при остром вирусном гепатите. Вирусные гепатиты вызывают развитие гломерулонефрита, IgA-нефропатии, криоглобулинемии. Первичный склерозирующий холангит ассоциируется с мембранозным и мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, васкулитом с антинейтрофильными антителами, тубулоинтерстициальным нефритом.

Некоторые заболевания протекают с одновременным поражением печени и почек — саркоидоз, амилоидоз, системная красная волчанка, синдром Шегрена, неалкогольный стеатогепатит при сахарном диабете с диабетической нефропатией, поликистоз печени, шок, сепсис и недостаточность кровообращения. Поражение почек (интерстициальный нефрит) возможно у больных с патологией печени после приема ряда лекарственных препаратов, в частности аминогликозидов. Сочетанный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) вызывает падение артериального давления, снижение

СКФ и развитие преренальной гемодинамической почечной недостаточности.

Лечение

Лечение ГРС осуществляется на фоне продолжающейся терапии печеночной недостаточности. При необходимости проводится парацентез с последующим введением альбумина, однако лучшим методом лечения, несомненно, служит пересадка печени. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаменители (рис. 8).

Вазоконстрикторы назначают ввиду того, что начальным звеном в патогенезе ГРС служит расширение артерий внутренних органов, вызванное активацией эндогенных вазоконстрикторных систем с частичным спазмом почечных сосудов. Внутривенное введение одного терлипессина или в комбинации с альбумином как плазмозаместителем значительно улучшает функцию почек и снижает уровень сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл у 60–75% больных, леченных в течение 5 дней. В этих исследованиях не отмечалось повторных случаев развития ГРС.

Альбумин назначается в первый день в дозе 1 г/кг массы тела, в последующие дни по 20–40 г, терлипессин по 0,5 мг внутривенно каждые 4 ч, максимальная доза — 2 мг каждые 4 ч. Кроме того, в ряде стран, где не зарегистрирован терлипессин, возможно применение мидодрина (агониста альфа-адренорецепторов) совместно с октреотидом (аналогом соматостатина и ингибитором глюкагона) и альбумином. Альбумин назначается в той же дозе, мидодрин — 2,5–7,5 мг (максимальная 12,5 мг) перорально 2 раза в день, октреотид в дозе 100 мг (максимальная 200 мг) подкожно 2 раза в день. Также вместе с альбумином может применяться норадреналин (другой агонист альфа-адренорецепторов) в дозе 0,5–3 мг/ч внутривенно через инфузомат либо дофамин 100 мг за 12 ч, при отсутствии за указанное время увеличения диуреза необходимо прекратить введение дофамина.

Длительность лечения составляет 1–2 недели, цель — снижение уровня сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл. Не следует забывать, что при применении вазоконстрикторов могут развиваться спастические боли в животе, тошнота, рвота, головная боль. Указанные эффекты возникают из-за повышения тонуса гладких мышц сосудистой стенки, что приводит к сужению вен и венул, особенно в брюшной полости. В период лечения необходимо контролировать гемодинамические показатели (пульс, АД). В некоторых исследованиях показано, что выживаемость у пациентов с ГРС, ответивших на лечение (когда уровень сывороточного креатинина снижается до 1,5 мг/дл), выше, чем у не ответивших.

Таким образом, основной целью медикаментозного лечения ГРС служит нормализация функции почек с последующей пересадкой печени. Пациенты, успешно леченные перед операцией аналогами вазопрессина и альбумином, имеют те же посттрансплантационные исходы и выживаемость, что и больные после трансплантации без ГРС. Это подтверждает концепцию, что перед трансплантацией пациенты с ГРС должны лечиться очень активно, поскольку это улучшает функцию почек и ведет к более благоприятным исходам. При ГРС выполнение TIPS может улучшать функцию почек.

Профилактика гепаторенального синдрома относится к важной задаче ведения таких пациентов. Есть две клинические ситуации, когда развитие ГРС можно предупредить, в частности, при спонтанном бактериальном перитоните и алкогольном гепатите. При СБП назначают альбумин в дозе 1,5 г/кг массы тела внутривенно в день постановки диагноза и через 48 часов в дозе 1 г/кг. Введенный альбумин сокращает частоту развития ГРС с 30 до 10% и соответственно улучшает выживаемость. Назначение пентоксифиллина 400 мг 2–3 раза в день перорально на протяжении месяца у больных алкогольным гепатитом снижает частоту ГРС и смертность с 35 и 46% до 8 и 24% соответственно.

Портальная гипертензия и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка — критическое состояние, при котором в последующие 6 недель умирает более 20% больных. У 30% пациентов с вирусным циррозом печени ВРВ пищевода формируются в течение 5 лет, при алкогольном циррозе — в 50% случаев за 2 года.

Варикозное расширение вен пищевода и желудка с кровотечением из них — клиническое проявление *портальной гипертензии* (ПГ). В настоящее время принято следующее определение ПГ — это клинический симптомокомплекс, который гемодинамически проявляется патологическим повышением портального градиента давления (разность давления в воротной и нижней полой вене), что сопровождается формированием портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени. В норме портальный градиент составляет 1–5 мм рт ст. Клинически значимой ПГ становится при повышении портального градиента давления >10 мм рт ст. [9]. Классификация портальной гипертензии основана на локализации портального блока [12].

1. Надпеченочная

— Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда — Киари, инвазия опухоли)

— Обструкция нижней полой вены (мембрана в просвете нижней полой вены (НПВ), инвазия опухоли)

— Заболевания сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация)

2. Печеночная

Пресинусоидальная

Внутрипеченочная

- Болезнь Рандю—Ослера
- Врожденный фиброз печени
- Тромбоз ветвей портальной вены (тяжелый бактериальный холангит, злокачественные новообразования)

- Первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит

- Гранулематозы (шистосомоз, саркоидоз, туберкулез)

- Хронический вирусный гепатит
- Первичный билиарный цирроз
- Миелопролиферативные заболевания
- Нодулярная регенераторная гиперплазия
- Идиопатическая (нецирротическая) портальная гипертензия

- Болезнь Вильсона
- Гемохроматоз
- Поликистоз
- Амилоидоз
- Воздействие токсичных веществ (медь, мышьяк, 6-меркаптопурин)

Синусоидальная

- Все случаи ЦП
- Острый алкогольный гепатит
- Тяжелый вирусный гепатит
- Острая жировая печень беременных
- Интоксикация витамином А
- Системный мастоцитоз
- Печеночная пурпура
- Цитотоксичные лекарства

Постсинусоидальная

- Венооокклюзионная болезнь
- Алкогольный центролобулярный гиалиновый склероз

3. Подпеченочная

- Тромбоз воротной вены
- Кавернозная трансформация воротной вены
- Тромбоз селезеночной вены
- Висцеральная артериовенозная фистула
- Идиопатическая тропическая спленомегалия

Клинические проявления портальной гипертензии

При осмотре больного можно выявить расширенные вены передней брюшной стенки, расходящиеся от пупка (голова медузы). Однако чаще видны одна или несколько подкожных вен

в эпигастральной области. Иногда в околопупочной зоне можно выслушать сосудистые венозные шумы. Увеличение селезенки — один из наиболее важных диагностических признаков ПГ. Плотная печень свидетельствует в пользу ЦП, мягкая — за внепеченочный портальный блок. Наличие асцита при ЦП подразумевает развитие печеночной недостаточности. Аноректальные варикозно-расширенные вены необходимо дифференцировать с геморроем, не имеющим отношения к ПГ.

Диагностика

У больного с заболеванием печени о развитии ПГ говорят следующие клинические признаки: спленомегалия, асцит, печеночная энцефалопатия и варикозное расширение вен пищевода. И наоборот, при выявлении любого из этих симптомов необходимо исключить ПГ и цирроз печени.

Косвенным подтверждением диагноза ПГ служит обнаружение варикозно-расширенных вен пищевода при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС). Отсутствие ВРВ требует проведения ЭГДС не реже 1 раза в 2 года, при наличии ВРВ эндоскопическое исследование выполняется ежегодно. Кроме того, при ЭГДС обязательно оценивается риск кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка и соответственно необходимость профилактического лечения.

В нашей стране наиболее широкое применение получила классификация варикозных вен **по степени выраженности**:

- I степень — диаметр вен 2–3 мм;
- II степень — диаметр вен 3–5 мм;
- III степень — диаметр вен >5 мм.

По локализации выделяют: изолированное варикозное расширение вен пищевода (ограниченный варикоз средней и нижней трети пищевода или тотальный варикоз) и варикозное расширение вен желудка.

При выполнении ЭГДС оценивают также наличие и выраженность васкуло- и гастропатии — совокупности макроскопических проявлений, наблюдаемых в слизистой оболочке пищевода и желудка при портальной гипертензии, связанных с эктазией и дилатацией сосудов слизистой и подслизистой слоев без значительных воспалительных изменений. Выделяют три степени васкулопатии: легкая — небольшие участки розового цвета, окруженные белым контуром; средняя — плоские красные пятна в центре розовой ареолы; тяжелая — сочетание с точечными кровоизлияниями.

Напряжение варикозно-расширенных вен может являться прогностическим критерием развития кровотечения:

- Вены при инсуффляции воздуха спадаются (не напряжены) — давление в портальной системе невысокое и риск развития кровотечения мал

• Вены при инфузии не спадаются (напряжены) — давление в портальной системе высокое, соответственно высок риск развития кровотечения.

При проведении УЗИ признаками ПГ служат расширение воротной вены до 13 мм и более, снижение в ней скорости кровотока либо ретроградный кровоток, появление портокавальных коллатералей (параумбиликальная вена, варикозные расширения селезеночной вены и др.). В целях диагностики ПГ реже выполняются такие исследования, как компьютерная томография органов брюшной полости, радионуклидное сканирование печени. Венография (селезеночная или транспеченочная портография) при необходимости позволяет выявить уровень и предположительно причину нарушения портального кровотока.

Оценить давление в воротной вене можно с помощью баллонного катетера, который проводят через бедренную или яремную вену в мелкую печеночную вену до упора. Когда возникает необходимость, давление в воротной вене определяют напрямую, путем ее чрескожной чреспеченочной катетеризации, или косвенно, с помощью трансъюгулярной катетеризации одной из печеночных вен, при которой измеряют давление в ней и давление заклинивания печеночной вены. Последнее повышается при синусоидальной (в том числе при циррозе печени) и постсинусоидальной портальной гипертензии, но не изменяется при пре-синусоидальной портальной гипертензии.

«Золотым стандартом» в оценке портальной гипертензии и степени ее выраженности служит портальный градиент давления. Как было сказано выше, ПГ характеризуется патологическим увеличением градиента портального давления (разность давления между воротной и нижней полой веной) и формированием портосистемных коллатералей, шунтирующих часть портального кровотока в системную циркуляцию, минуя печень. Через кубитальную, внутреннюю яремную либо бедренную вену в одну из ветвей печеночной вены вводят до упора катетер, раздувают расположенный на его конце баллон, препятствуя оттоку крови, и измеряют заклиненное печеночное венозное давление. После этого баллон рас-

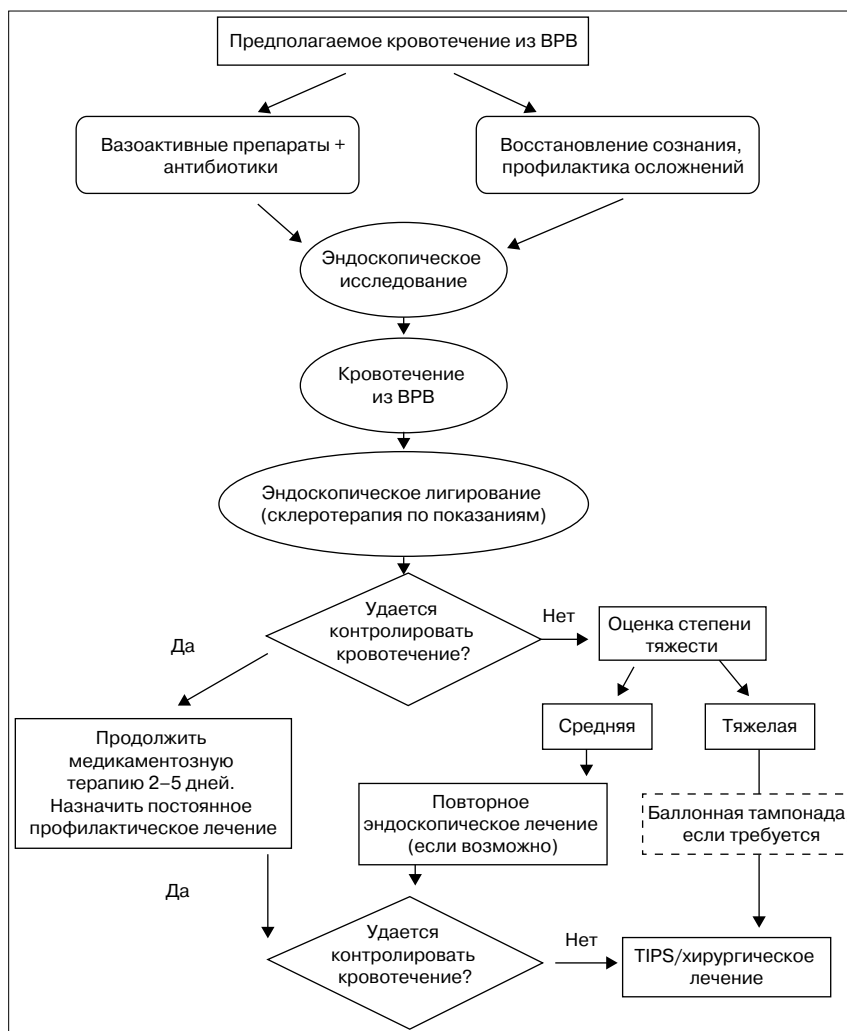


Рис. 9. Алгоритм лечения острого кровотечения из BPB

Fig. 9. Treatment of VEV bleeding algorithm

пускают и устанавливают уровень свободного печеночного венозного давления. Разница между заклиненным и свободным печеночным венозным давлением представляет собой градиент печеночного венозного давления.

Нормальными значениями градиента портального давления являются 1–5 мм рт. ст. Клинически значимой ПГ считается, когда появляются объективные признаки заболевания и/или когда градиент портального давления — в случае ЦП его эквивалентом служит градиент печеночного венозного давления — превышает пороговую величину 10 мм рт. ст. Значения градиента портального давления между 5 и 9 мм рт. ст. соответствуют доклинической ПГ.

Если необходимы дополнительные сведения (например, при подготовке к наложению портокавального анастомоза) или по какой-то причине невозможна чрескожная чреспеченочная катетеризация воротной вены, проходимость воротной вены и направление кровотока в ней можно оценить с помощью непрямой портографии, при

Таблица 17

Классификация степени кровопотери

Показатель	Степень кровопотери		
	легкая	средняя	тяжелая
Гемоглобин, г/л	>100	80–100	<80
ЦВД, см вод. ст.	5–15	<5	0
Пульс, ударов в минуту	<100	<110	>110
АД систолическое, мм рт. ст.	Норма	>90	<90
Диурез, мл/мин	1–1,2	<0,5	<0,2
Дефицит ОЦК, %	<20	20–30	>30

которой контрастное вещество вводят в чревный ствол, селезеночную или верхнюю брыжеечную артерию.

Основными задачами терапии при острых варикозных кровотечениях являются:

- остановка кровотечения;
- возмещение кровопотери;
- лечение коагулопатии;
- предотвращение рецидивов кровотечения;
- предотвращение ухудшения функции печени и осложнений, обусловленных кровотечениями (инфекции, печеночная энцефалопатия и т. д.).

Лечение острого кровотечения из ВРВ [4]

- Восполнение ОЦК, используя осторожное введение свежзамороженной плазмы
- Трансфузия эритромазсы для поддержания Нб на уровне 80 г/л
- Антибиотикотерапия для предупреждения спонтанного бактериального перитонита
- Профилактика печеночной энцефалопатии
- Проведение ЭГДС сразу при поступлении в стационар
- Баллонная тампонада — используется только при массивном кровотечении как временная мера
- При подозрении на кровотечение из ВРВ как можно раньше должны быть назначены вазоактивные препараты
- Эндоскопическое лигирование является рекомендуемым методом гемостаза, при невозможности выполнения можно использовать эндоскопическую склеротерапию
- При кровотечении из ВРВ желудка применяется тканевой адгезив (N-butyl-cyanoacrylate)

Методы лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода

- Эндоскопическая склеротерапия
- Эндоскопическое лигирование
- Сочетание лигирования и тромбирования
- TIPS (трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование)
- Баллонная ретроградная транскатетерная облитерация варикозно-расширенных вен

• Экстренные хирургические вмешательства (пересечение пищевода с помощью сшивающего аппарата — операция Пациоры)

- Назначение β -адреноблокаторов, ингибиторов протонной помпы
- Применение аналогов вазопрессина и соматостатина

Алгоритм лечения острого варикозного кровотечения представлен на рис. 9.

Кровотечения из ВРВ пищевода и желудка, как правило, массивные, и поэтому их клинические проявления достаточно яркие и складываются из общих симптомов, свойственных любой кровопотере (резкая слабость, головокружение, потеря сознания, выраженная бледность кожных покровов, частый пульс слабого наполнения и напряжения, снижение артериального давления и т. д.), и симптомов, характерных для кровотечения в просвет ЖКТ, — рвота свежей или реже видоизмененной кровью («кофейная гуща») и черный дегтеобразный стул (мелена).

Оценка *центрального венозного давления* (ЦВД), дефицита ОЦК, диуреза, измерение АД и подсчет частоты сердечных сокращений, а также лабораторные показатели позволяют получить очень важные объективные данные о степени тяжести кровотечения (табл. 17).

Медикаментозная терапия портальной гипертензии

В соответствии с механизмом снижения портального давления все лекарственные средства можно разделить на две основные группы:

- Вазодилататоры, влияющие на динамический компонент портальной резистентности (нитраты — изосорбид 5-моноститрат). В качестве монотерапии нитраты используются редко и обычно применяются в комбинации с вазопрессинном
- Вазоконстрикторы, которые снижают портальное давление, вызывают спланхическую вазоконстрикцию и соответственно уменьшают объем портальной крови (табл. 18). К *прямым вазоконстрикторам* относится вазопрессин и его синтетический аналог терлипрессин. Эти препараты непосредственно воздействуют на гладко-

Таблица 18

Препараты выбора при лечении острых кровотечений из варикозно-расширенных вен*

Препарат/вид вмешательства	Доза	Длительность	Наблюдение
Вазоконстрикторные препараты			
Октеротид	Болюсно 50 мкг, затем путем длительной инфузии 50 мкг/ч	2–5 дней	При неконтролируемом кровотечении возможно повторное болюсное введение в течение часа. При отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS
Терлипрессин	Внутривенно 2 мг каждые 4 ч в течение 48 ч, затем внутривенно по 1 мг каждые 4 часа	2–5 дней	При отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS
Соматостатин	Болюсно 250 мкг, затем капельно 250–500 мкг/ч	2–5 дней	При неконтролируемом кровотечении возможно повторное болюсное введение в течение часа. При отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS
Вапреотид (гексапептидный аналог соматостатина, в РФ не зарегистрирован)	Болюсно 50 мкг, затем капельно 50 мкг/ч	2–5 дней	При повторном кровотечении во время терапии решить вопрос о проведении TIPS
Антибактериальные препараты			
Цефтриаксон	Внутривенно 1 г/сут	5–7 дней либо до выписки из стационара	Назначается коротким курсом (если не развился спонтанный бактериальный перитонит). Рекомендован для пациентов с декомпенсированным заболеванием и/или резистентностью к хинолонам
Норфлоксацин	400 мг перорально 2 раза в день	5–7 дней либо до выписки из стационара	Рекомендован при небольшой вероятности развития резистентности к хинолонам
Эндоскопическая терапия			
Эндоскопическое лигирование	Однократно во время диагностической ЭГДС	Пока не будет достигнута облитерация варикозных узлов	При повторном кровотечении во время терапии решить вопрос о проведении TIPS
Эндоскопическая склеротерапия	Однократно во время диагностической ЭГДС	Использовать только во время диагностической ЭГДС	Продолжить совместно с лигированием пока не будет достигнута облитерация варикозных узлов

*Необходимо применять лишь один вазоконстрикторный препарат из перечисленных в таблице, в комбинации с одним антибиотиком и одним из видов эндоскопического вмешательства.

мышечные клетки сосудов. Механизм действия *непрямых вазоконстрикторов* (соматостатин и его синтетический аналог октреотид) связан с подавлением активности эндогенных вазодилататоров (в частности, глюкагона). Вазоактивные препараты (соматостатин, октреотид, терлипрессин) должны применяться в комбинации с эндоскопическими методами лечения, первое место среди которых принадлежит эндоскопическому лигированию, хотя при отсутствии технической возможности применима эндоскопическая склеротерапия [17]. Паравазальное или интравазальное введение склерозирующих средств также рекомендовано при кровотечениях из изолированных варикозно-расширенных вен желудка. Для предупреждения инфекционных осложнений необхо-

димо профилактическое назначение антибактериальных препаратов.

В настоящее время терлипрессин доступен и в РФ. До этого он с успехом применялся для лечения кровотечений из ВРВ, а также гепаторенального синдрома у больных циррозом печени в европейских странах.

Терлипрессин (Н-триглицил-8-лизин-вазопрессин), синтетический аналог гормона задней доли гипофиза — вазопрессина с более выраженным, чем у природного вещества, сосудосуживающим действием. Фармакологические свойства терлипрессина проявляются в сосудосуживающем действии на артериолы, венулы и вены висцеральных органов и гладкую мускулатуру, что способствует уменьшению кровотока через печень и снижению

портального давления. Действие терлипрессина по времени более продолжительно, чем лизин-вазопрессина.

Мета-анализ 20 рандомизированных исследований с участием 1609 пациентов по оценке безопасности и эффективности применения терлипрессина при острых кровотечениях из ВРВ показал, что его использование приводит к статистически значимому снижению общей летальности по сравнению с плацебо (уменьшение относительного риска на 34%).

Высокая частота побочных эффектов в результате системного действия вазопрессина (сердечная, мозговая, мезентериальная ишемия, артериальная гипертензия, флебиты), даже при одновременном введении нитратов, ограничивает его широкое использование (в Европе не применяется). Терлипрессин имеет меньшее число побочных эффектов, чем вазопрессин, и используется значительно чаще. В случае отсутствия терлипрессина возможно назначение соматостатина, октреотида или вапреотида.

При массивном кровотечении из ВРВ пищевода и кардиального отдела желудка, когда проведение лигирования или склерозирующей терапии оказывается невозможным из-за плохой видимости, больным устанавливают трехпросветный зонд-обтуратор Блэкмора (Sengstaken-Blakemore). При локализации варикозных вен в фундальном отделе желудка можно использовать зонд Linton-Nachlass (устанавливают на срок не более 12–24 ч). У некоторых пациентов после удаления зонда есть вероятность возобновления кровотечения.

Невозможность остановки кровотечения из варикозных вен пищевода, его быстрые рецидивы после первоначального гемостаза, а также необходимость применения большого количества консервированной крови (свыше 6 доз в течение 24 ч) служат показаниями к хирургическому лечению (шунтирующие операции, транссекция пищевода).

Суммировать рекомендации по лечению острых варикозных кровотечений можно следующим образом:

1. Лучше всего применять комбинацию вазоактивных препаратов (как можно раньше, желательно еще во время транспортировки в клинику) и эндоскопические процедуры.

2. Возможно использование терлипрессина, соматостатина, октреотида, вазопрессина в комбинации с нитроглицерином. Лекарственное лечение может продолжаться до 5 дней.

3. Эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода либо склеротерапия — тактика выбора при острых кровотечениях из вен пищевода. При кровотечении из ВРВ желудка лучше использовать эндоскопическую обтурацию тканевым адгезивом.

4. Эндоскопическое исследование (и лечение) должно быть выполнено в течение 12 ч от начала кровотечения.

5. Всем пациентам необходимо профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия.

6. При неэффективности эндоскопических и лекарственных методов терапии рекомендуется наложение трансъюгулярного портосистемного шунта.

Профилактика варикозных кровотечений

Первичная профилактика проводится у больных циррозом печени классов А и В по Child–Pugh с ВРВ пищевода и желудка малой степени выраженности и/или при портальной гипертензионной гастропатии [12]. Для этого применяются неселективные β -адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол), которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%. Препараты целесообразно назначать в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25%, либо, при исходно низком пульсе, до 55 ударов в минуту. Дозы пропранолола могут варьировать от 10 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут (максимальная) и подбираются индивидуально. При этом более эффективным является назначение препарата в вечернее время.

Возможно сочетание неселективных β -адрено-рецепторов с нитратами (изосорбида-5-мононитратом). Также перспективной альтернативой неселективным β -адреноблокаторам может быть карведилол (неселективный β -адреноблокатор с существенной анти- α_1 -адренергической активностью).

У больных с ВРВ пищевода и желудка 2–3-й стадий медикаментозную профилактику необходимо сочетать с эндоскопическим лигированием. В случае противопоказаний альтернативой служит применение изосорбида 5-мононитрата. При достижении целевых дозировок β -блокаторов градиент портального давления снижается <10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения.

Вторичная профилактика должна начинаться как можно скорее, так как первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения у пациентов с ЦП в 60% случаев сопровождается его рецидивом. Больным, не получавшим первичной профилактики, назначают β -блокаторы (возможно сочетание с изосорбида мононитратом) либо проводят эндоскопическое лигирование, или рекомендуют комбинировать оба метода лечения. Пациенты, получавшие β -блокаторы, подвергаются эндоскопическому лигированию ВРВ с 6-х суток от момента первого кровотечения.

При отсутствии эффекта от эндоскопической и медикаментозной терапии возможно проведе-

ние TIPS с дальнейшим выполнением пересадки печени.

Дилуционная гипонатриемия

Гипонатриемия разведения, или дилуционная гипонатриемия, у пациентов с ЦП представляет собой клинический синдром и диагностируется на основании следующих признаков:

- Снижение уровня сывороточного натрия ≤ 130 ммоль/л
- Увеличение внеклеточного объема жидкости
- Наличие асцита и/или периферических отеков.

Гипонатриемия разведения встречается в среднем у трети (30–35%) внутригоспитальных больных с циррозом печени и асцитом и служит негативным прогностическим признаком [11]. Гипонатриемия разведения следует отличать от истинной гипонатриемии, которая развивается при уменьшении объема циркулирующей плазмы вследствие передозировки диуретических препаратов у больных без асцита и отеков.

Предрасполагающими факторами к развитию дилуционной гипонатриемии считаются прием НПВС и выполнение объемного парацентеза без последующего введения плазмозамещающих растворов.

Клинические проявления

У больных ЦП дилуционная гипонатриемия, как правило, развивается в течение нескольких дней — недель, хотя возможны и острые состояния. У большинства пациентов уровень натрия сыворотки крови колеблется от 125 до 130 ммоль/л, однако у части больных этот показатель может снижаться до 110–125 ммоль/л. Клинически гипонатриемия проявляется тошнотой, рвотой, апатией, анорексией, летаргией, судорогами, дезориентацией, головной болью. Неврологические симптомы, возникшие при этом состоянии, бывают трудно отличимы от проявлений печеночной энцефалопатии.

Лечение

Первый шаг в лечении дилуционной гипонатриемии — ограничение введения жидкости и отмена диуретических препаратов (уровень Na ниже 125 ммоль/л). Ограничение объема жидкости до 1 л в день предотвращает дальнейшее падение уровня натрия, но не приводит к его повышению. В дополнение к ограничению потребляемой жидкости больные должны соблюдать бессолевую диету. В этих условиях назначение гипертонических солевых растворов нецелесообразно из-за их низкой эффективности, дополнительного увеличения объема внеклеточной жидкости и возможного усугубления отеков и асцита. Ниже приводится **дифференциаль-**

ный диагноз гипонатриемии с **гипоосмоляльной гипонатриемией**:

• *Первичная потеря натрия*

1. Наружные потери (интенсивное потоотделение)
2. Желудочно-кишечные потери (рвота, понос)
3. Почечные потери

• *Первичная гипергидремия*

1. Гиперсекреция антидиуретического гормона
2. Недостаточность коры надпочечников
3. Гипотиреоз
4. Хроническая почечная недостаточность

В настоящее время ожидаются результаты мультицентровых клинических исследований III фазы по применению антагонистов специфических V2 рецепторов антидиуретического гормона.

Остеопороз

Остеопения и остеопороз являются распространенным осложнением цирроза печени (частота развития варьирует от 20 до 50%). Причина возникновения данного осложнения многофакториальна (гипербилирубинемия, гипогонадизм, изменения в метаболизме Ca^{++} и витамина D, дефицит витамина K). Остеопороз приводит к переломам костей и оказывает существенное влияние на продолжительность и качество жизни больных.

Оценка состояния костной ткани рекомендуется у всех пациентов с хроническими заболеваниями печени (денситометрия поясничных позвонков и шейки бедра). При наличии клинических проявлений (боли в спине, снижение роста больного, усиление кифоза) показано проведение рентгенографии позвоночника в боковой проекции для исключения остеопоротических деформаций позвонков. Однако следует принять во внимание, что в настоящее время не разработаны рекомендации по лечению данной группы осложнений у больных ЦП.

Трансплантация печени

На современном этапе отмечается тенденция к более раннему определению показаний к трансплантации, так как, учитывая нехватку доноров и длинные сроки ее ожидания, раннее и вместе с тем обоснованное включение в Лист ожидания дает возможность пациенту с ЦП дольше находиться в поле зрения трансплантолога, что увеличивает шансы на операцию. Вместе с тем, суммируя результаты нескольких исследований, проведенных американским обществом трансплантологов и американским обществом по изучению болезней печени, было достигнуто соглашение о том, что только больные с имеющимися на данный момент показаниями для трансплантации должны включаться в Лист ожидания. Пациенты

с расчетом на необходимость такой терапии в будущем включаться в него не должны.

Наличие необратимого заболевания печени с прогнозом жизни менее 12 месяцев, отсутствие других методов лечения или диагноз хронического заболевания печени, значительно снижающего качество жизни и трудоспособность пациента, а также прогрессирующее заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае трансплантации, являются показаниями для ее проведения. Данный радикальный метод показан практически всем больным с терминальной стадией заболеваний печени, осложненных кровотечением из ВРВ пищевода/желудка, асцитом, ГРС, энцефалопатией, СБП. Дополнительными показаниями к операции являются выраженная утомляемость, невозможность вести нормальный образ жизни, заметное похудание и упорный кожный зуд. Пациенты с циррозом, которые перенесли пищеводное или желудочное кровотечение как следствие портальной гипертензии и/или хотя бы один эпизод спонтанного бактериального перитонита, соответствуют минимальным критериям включения в Лист ожидания независимо от класса по Child–Pugh.

Следует подчеркнуть, что наличие у пациентов с циррозом ВРВ пищевода и/или кардии и имеющееся в анамнезе кровотечение из них рассматриваются большинством авторов как настоятельное показание к трансплантации печени, несмотря на удовлетворительную ее функцию.

Таким образом, главным принципом при определении показаний для ортотопической трансплантации печени является прогнозирование того, что выживаемость после ее выполнения превысит продолжительность жизни больного без нее. К основным противопоказаниям для проведения операции относят:

- Внепеченочные злокачественные заболевания
- Метастатические поражения
- Активную ВИЧ-инфекцию
- Тяжелые сопутствующие заболевания, не поддающиеся трансплантацией
- Активный алкоголизм, наркомания
- Внепеченочный сепсис
- Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы
- Психологическую и социальную несостоятельность больного

Тромбоз воротной вены

Тромбоз воротной вены (ТВВ) при ЦП является частым осложнением (от 8 до 25%). Вероятность возникновения ТВВ увеличивается по мере прогрессирования заболевания. У больных с декомпенсированной стадией цирроза, находящихся в Листе ожидания трансплантации, она составляет до 30% при наличии ГЦК. При цирро-

зе печени ТВВ связывают со снижением скорости портального кровотока из-за развития портальной гипертензии и снижением синтеза естественных антикоагулянтов (протеинов С и S, антитромбина III) вследствие печеночной недостаточности.

Клинически тромбоз воротной вены проявляется: кровотечением из ВРВП, развитием рефрактерного асцита, тромбоза брыжеечной вены, вздутием живота и нарушением перистальтики кишечника, увеличением размеров селезенки, болью в животе, тошнотой, энцефалопатией, желтухой, лихорадкой и другими симптомами печеночной недостаточности.

Для постановки диагноза необходимо проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости с УЗ-доплерографией системы воротной вены, КТ органов брюшной полости с ангиографией системы воротной вены. Признаками ТВВ являются обнаружение эхопозитивного образования в воротной вене и отсутствие в ней кровотока по данным доплеровского исследования. Большими диагностическими возможностями обладают спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, хотя их использование необязательно при четком определении тромбоза воротной вены по результатам УЗИ.

Предлагаются различные подходы к терапии указанного осложнения. В частности, изучается эффективность использования антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов, сулодексида) у пациентов с ЦП, состоящих в Листе ожидания трансплантации. По наблюдениям В. John и соавт., использование антикоагулянтной терапии, которая способствует восстановлению проходимости сосуда, приводит к реканализации последнего в 25–69% случаев.

Заключение

В последние 15–20 лет циррозу печени и его осложнениям было посвящено множество клинических и экспериментальных исследований. Достигнуты успехи в изучении этиологических и предрасполагающих к этому заболеванию факторов, применяются новые методы лечения таких пациентов. Вместе с тем многие вопросы патогенеза осложнений ЦП остаются недостаточно изученными, а результаты научных исследований, проводимых в этом направлении, — противоречивыми. Единственный эффективный способ радикальной помощи рассматриваемой категории больных — трансплантация печени, которую, к сожалению, не всегда можно выполнить своевременно. Правильно подобранная тактика лечения осложнений цирроза печени — очень трудная задача, но ее выполнение позволит пациентам благополучно дождаться трансплантации органа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятков А.В., Дзидзава И.И., Жигалова С.Б., Затевахин И.И., Ивашкин В.Т., Куценко Е.А., Котив Б.Н., Лебезев В.М., Лопаткина Т.Н., Маевская М.В., Манукьян Г.В., Монахов Д.В., Назыров Ф.Г., Огурцов П.П., Павлов Ч.С., Прудков М.И., Хорошко Ю.В., Цицашвили М.Ш., Чжао А.В., Шерцингер А.Г., Шиповский В.Н. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-po-lecheniyu-krovotечений-iz-varikozno-rasshirenyh-ven-pischevoda-i-zheludka.html> [Anisimov A. Yu., Vertkin A. L., Devyatov A. V., Dzidzava I. I., Zhigalova S. B., Zatevakhin I. I., Ivashkin V. T., Kitsenko E. A., Kotiv B. N., Lebezev V. M., Lopatkina T. N., Mayevskaya M. V., Manukyan G. V., Monakhov D. V., Nazzyrov F. G., Ogurtsov P. P., Pavlov Ch. S., Prudkov M. I., Khoronko Yu. V., Tsitsiashvili M. Sh., Chzhao A. V., Shertsinger A. G., Shipovsky V. N. Clinical guidelines on treatment of esophageal and stomach variceal bleeding. <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-po-lecheniyu-krovotечений-iz-varikozno-rasshirenyh-ven-pischevoda-i-zheludka.html>]
2. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. Изд. 2-е. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2002. [Liver and biliary diseases. Manual for physicians. 2nd ed. under the ed.: V. T. Ivashkin. M.: ed. house «M-Vesti», 2002].
3. Ивашкин В.Т. О состоянии организации медицинской помощи больным с заболеванием органов пищеварения в РФ: Доклад на коллегии в Министерстве здравоохранения РФ. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(3): 4-9. [Ivashkin V. T. On state of medical care organization patient with digestive diseases in the Russian Federation: Ministry of Health of the Russian Federation board report. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(3):4-9].
4. Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени. Рос физиол журн 2009; 95(10): 1074-92. [Ivashkin V. T. Portal hypertension complications at liver cirrhosis. Ros fiziol zhurn 2009; 95(10):1074-92].
5. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В., Знойко О.О., Дудина К.Р., Кареткина Г.Н. 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. [Ivashkin V. T., Yushchuk N. D., Mayevskaya M. V., Znoyko O. O., Dudina K. R., Karetkina G. N., et al. Diagnostics and treatment of hepatitis B in adult patients: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian Scientific Liver Society. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(3): 58-88.
6. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(2): 41-70. [Ivashkin V. T., Yushchuk N. D., Mayevskaya M. V., et al. Diagnostics and treatment of hepatitis B in adult patients: guidelines Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(2): 41-70].
7. Маевская М.В. Влияние вируса гепатита С на продолжительность жизни больных алкогольным циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(2): 22-9 [Mayevskaya M. V. The impact of hepatitis C virus on life expectancy in alcoholic liver cirrhosis patients. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(2):22-9].
8. Федосына Е.А. Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с асцитом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. [Fedosyina Ye. A. Disease progression and life prognosis in liver cirrhosis with ascites. MD degree thesis. M, 2006].
9. Федосына Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(5): 46-55. [Fedosyina Ye. A., Mayevskaya M. V., Ivashkin V. T. Principles of portal hypertension treatment in liver cirrhosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(5):46-55].
10. Acevedo J., Silva A., Prado V., Fernández J. The new epidemiology of nosocomial bacterial infections in cirrhosis: therapeutical implications. Hepatol Int 2013; 7(1): 72-9.
11. Biggins S., Rodriguez H. J., Bass N. M., Robert J. P., Terrault N. A. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. Hepatology 2005; 41(1): 32-9.
12. Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J. C., Abraldes J. G. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatment and future options. J Hepatol 2008; 48 (Suppl. 1): 68-92.
13. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010; 53(3): 397-417.
14. Festi D. et al. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy; results of a multicenter study of efficacy and safety. Curr Ther Res 1993; 54(5): 598-609.
15. Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2010; 53(4): 762-68.
16. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. J Hepatol 2005; (Suppl. 1): 85-92.
17. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N Engl J Med 2010; 362(9): 823-32.
18. Gines P., Arroyo V., Rodes J., Schrier R. W. Ascites and renal disfunction in liver disease. Blackwell publishing, 2005.
19. Jiang Q., Xue-Hua J., Ming-Hua Z. L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24(1): 9-14.
20. Leevy C., Phillips J. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. Dig Dis Sci 2007; 52(3): 737-41.
21. Runyo B. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. Hepatology 2009; 49(6): 2087-107.
22. Sanyal A., Mullen K., Bass N. The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient. Gastroenterol Hepatol (NY) 2010; 6(4 Suppl. 8):1-12.
23. Scarpignato C., Pelosini I. Rifaximin, poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. Chemotherapy 2005; 51 (Suppl. 1): 36-66.
24. Tandon P., et al. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at an US Liver Center. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10(11): 1291-8.

Лист информированного согласия на проведение парацентеза

Вам планируется проведение процедуры, называемой лечебно-диагностическим парацентезом (удаление асцитической жидкости). Парацентез выполняется с диагностической и лечебной целью.

Отказ от данной процедуры может привести к серьезным последствиям — ошибке в определении осложнений Вашего заболевания, усугублении патологии других жизненно важных органов (почки, легкие, сердце).

Выполнение парацентеза относится к достаточно безопасным мероприятиям, однако в менее чем 1% случаев существует потенциальный риск развития осложнений: аллергия на анестетический препарат (новокаин, лидокаин), гемодинамические нарушения, кровотечение.

Диета со сниженным содержанием натрия

Если Вам рекомендовали диету с ограничением натрия, досаливание пищи исключается, а общее количество натрия не должно превышать 1,5–2 г в день. Ограничение натрия приводит к уменьшению дозы мочегонных препаратов, более быстрому разрешению асцита и сокращению срока госпитализации.

Как соблюдать диету с ограничением натрия?

Не досаливайте пищу (солонка не должна быть на столе!!!)

Ведите пищевой дневник, в котором подсчитывайте количество натрия, полученного с пищей

Не употребляйте консервированные, готовые замороженные, засушенные блюда, фабричные соусы

Избегайте продуктов быстрого питания (гамбургеры и т. п.)

Исключайте любые продукты, содержащие пекарский порошок (разрыхлитель) и питьевую соду (пирожные, бисквитное печенье, торты, выпечка)

Для улучшения вкуса пищи используйте свежие или сухие травы (а не готовые пакетированные приправы!!!), лимонный сок, бальзамический уксус, перец, лук и чеснок

Будьте терпеливы — Вам может потребоваться несколько недель для того, чтобы привыкнуть к диете с низким содержанием натрия

Помните, что некоторые лекарства могут содержать большое количество натрия, особенно нестероидные противовоспалительные средства. Антибиотики для внутривенного введения в среднем содержат 2,1–3,6 ммоль натрия на грамм, а количество натрия в инфузионных растворах указано на флаконе.

Если Вы получаете мочегонные препараты, ежедневно фиксируйте свой вес, суточный диурез (разница между выпитой и выделенной жидкостью), объем живота (измеряется сантиметровой

лентой на уровне пупка) и количество натрия, полученного с пищей. Потеря массы тела не должна превышать 1000 г в день у пациентов с асцитом и периферическими отеками и 500 г в день при наличии лишь асцита. Правильное соблюдение рекомендаций лечащего врача позволит Вам предотвратить осложнения мочегонной терапии и сократить сроки госпитализации.

Примерное содержание натрия в суточном рационе для пациента с циррозом печени

Завтрак

Манная каша со сливками и сахаром или печеными фруктами ≈20 мг

1 яйцо ≈170 мг

50–60 г хлеба с несоленым маслом и мармеладом (желе или медом) ≈220 мг

Чай или кофе с молоком ≈10 мг

Обед

Овощной салат ≈50–70 мг

Суп без соли ≈800–1000 мг

90 г белой рыбы ≈150 мг

Картофель 3 шт. ≈20 мг

Фрукты (свежие или печеные) ≈15–30 мг

Полдник

50–60 г хлеба ≈220 мг

Несоленое масло, джем или помидор ≈5–10 мг

Чай или кофе с молоком ≈10 мг

Ужин

Зелень или листовой салат ≈16–30 мг

Сметана ≈40 мг

100 г говядины, мясо домашней птицы ≈80 мг

Макароны ≈10 мг

Фрукты (свежие или печеные) или желе из фруктового сока и желатина ≈15–30 мг

Чай или кофе с молоком ≈10 мг

Итого: 1900–2000 мг натрия в день

Примерное содержания натрия в пищевых продуктах (мг/100 г)

Наименование продукта	Содержание натрия, мг/100 г
Хлебобулочные изделия	
Хлеб ржаной	390–600
Хлеб пшеничный	360–590
Булочные изделия	380–580
Сдобные изделия	255–440
Печенье	14–60
Молочные продукты	
Молоко цельное	50
Сливки, сметана	30–50
Творог	40
Кефир	52–72
Масло сливочное несоленое	7–15
Сыр голландский	1100
Сыр костромской, литовский	960
Сыр российский	820
Маргарин	138–176
Майонез	500–520
Мясные продукты	
Цыпленок	70–90
Индейка	90–100
Яйца куриные	140
Говядина	65–75
Свинина	47–65
Телятина	105–115
Колбасы	
Сосиски	770–891
Колбасы вареные	722–1057
Колбасы варено-копченые	1544–1764
Колбасы полукопченые	1458–1636
Колбасы сырокопченые	1748–2429
Рыба	
Карп	50
Дорада	150
Камбала	200
Хек	140
Щука	40
Скумбрия	100
Сельдь атлантическая соленая	4800
Шпроты	635
Овощи (свежие, замороженные)	
Баклажаны	—
Брюква	—
Кабачки	—
Капуста	27
Картофель	21
Лук репчатый	16

Морковь	101
Огурцы	10
Петрушка, зелень	84
Репка	56
Салат	16
Свекла	93
Сельдерей	84
Томаты	10
Тыква	2
Консервы овощные	540–700
Крупы	
Манная	—
Гречневая	33
Пшеничная	85
Овсяная	62
Перловая	—
Рис	79
Макаронные изделия	8
Фрукты (свежие, замороженные)	
Апельсины	12
Бананы	34
Брусника	—
Виноград	15
Вишня	23
Груша	16
Земляника	—
Клубника	—
Клюква	—
Крыжовник	38
Лимон	16
Малина	—
Мандарины	12
Слива	19
Смородина черная	7
Черешня	10
Яблоки	—
Сухофрукты	
Урюк	—
Курага	—
Изюм	—
Чернослив	—
Груша	—
Яблоки	—
Напитки	
Минеральная вода «Боржоми»	200
Минеральная вода «Славяновская»	80
Минеральная вода «Ессентуки № 4»	290
Томатный сок	880
Соевый соус	1000

Рецидивирующий холестаз у пациента 16 лет

И.Н. Тихонов, М.С. Жаркова, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов,
Т.П. Некрасова, А.Ф. Шептулина, В.Т. Ивашкин

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

Recurrent cholestasis in 16 year-old patient (clinical case presentation)

I.N. Tikhonov, M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, T.P. Nekrasova,
A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin

*Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology,
State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

Для цитирования: Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Некрасова Т.П., Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. Рецидивирующий холестаз у пациента 16 лет. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):103-115

For citation: Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Nekrasova T.P., Sheptulina A.F., Ivashkin V.T. Recurrent cholestasis in 16 year-old patient. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):103-115

Тихонов Игорь Николаевич — лаборант-исследователь НИО инновационной терапии НИЦ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: antihbs@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Tikhonov Igor N. — laboratory research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: antihbs@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology.

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Университетской клинической больницы № 2 Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Zharkova Maria S. — MD, head of hepatology department, University clinical hospital No. 2, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИО инновационной терапии НИЦ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИО инновационной терапии НИЦ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

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

Шептулина Анна Фароковна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

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

Получено: 25.05.16

Received: 25.05.16

Пациент В., 16 лет, госпитализирован в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в связи с жалобами на желтушность кожи, склер, кожный зуд, усиливающийся в вечернее время, потемнение мочи, посветление кала, общую слабость, повышенную утомляемость.

На основании жалоб пациента можно выделить следующие клинические симптомы: кожный зуд, желтуха, изменение цвета мочи и кала, общая слабость. Кожный зуд может быть одним из проявлений заболеваний кожи, печени, эндокринной системы, болезней крови (например, эритремии), психоневрологических расстройств. Желтуха может появляться при заболеваниях печени, как острых, так и хронических, с поражением собственно паренхимы органа или желчных протоков (гепатиты и холангиты различной этиологии, декомпенсированный цирроз печени), при желчнокаменной болезни, осложненной нарушением оттока желчи (холангио- и холедохолитиаз), при гемолитической анемии, инфекционных болезнях (бактериальной и паразитарной природы), наследственных заболеваниях, в том числе обусловленных нарушением обмена билирубина и *желчных кислот* (ЖК). Общая слабость — неспецифичный симптом, который может наблюдаться при любом из перечисленных выше заболеваний.

Со слов матери, пациент — первый ребенок в семье, родился в срок здоровым, в детстве рос и развивался в соответствии с возрастом, в развитии от сверстников не отставал, простудными заболеваниями болел нечасто, перенес краснуху и ветряную оспу в возрасте 4 и 6 лет соответственно. Настоящее заболевание началось остро во время пребывания в Абхазии в июне 2014 г., где пациент активно отдыхал и длительно находился на солнце, питался термически обработанной пищей, свежими фруктами. Первый симптом — потемнение мочи, затем мать заметила желтушность склер, через 4 дня появились интенсивный кожный зуд и желтуха.

В связи с динамикой симптомов — последовательное изменение цвета мочи и кала, присоединение желтухи и кожного зуда — потребовалось проведение дифференциального диагноза между следующими состояниями: инфекционные заболевания, сопровождающиеся поражением печени, — вирусные гепатиты (в первую очередь А и Е, учитывая эндемичность региона, в котором пациент находился), бактериальные и протозойные инфекции (лямблиоз, иерсиниоз, листериоз, лептоспироз, бруцеллез, амебиаз, малярия и др.); механическая желтуха, которая может быть обусловлена как поражением самих желчных протоков [первичные холестатические заболевания — *первичный склерозирующий холангит* (ПСХ),

первичный билиарный цирроз (ПБЦ); IgG4-ассоциированная болезнь], так и компрессией их извне (опухоли, увеличенные лимфатические узлы в области гепатодуоденальной связки или в ретроперитонеальном пространстве); метаболические заболевания — дебют болезни Вильсона (в виде фульминантного гепатита), наследственные нарушения обмена билирубина и ЖК (синдром Жильбера, Криглера–Найяра, доброкачественный внутрипеченочный семейный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз); аутоиммунные заболевания (аутоиммунный гепатит с развитием печеночно-клеточной недостаточности и/или холангит); лекарственное и токсическое, в частности алкогольное, поражение печени с холестатическим компонентом.

Практически все перечисленные выше состояния могли быть у пациента. Возникновение и развитие симптомов во время пребывания в Абхазии позволяло с высокой вероятностью предполагать инфекционный генез желтухи, а воздействие солнечного излучения, мужской пол и молодой возраст пациента — аутоиммунные и холестатические заболевания печени. Дополнительным аргументом в пользу аутоиммунного поражения мог служить тот факт, что отец мальчика с 27 лет болен аутоиммунным гепатитом 1-го типа. Вместе с тем отсутствие лихорадки, периферической лимфаденопатии, кожной сыпи, признаков поражения других органов и систем (желудочно-кишечного тракта, легких, почек, костно-суставной и мышечной систем и др.) позволяло усомниться в развитии острой бактериальной или паразитарной инфекции. Кроме того, нельзя было исключить дебют заболевания крови (лимфомы, пролиферативное заболевание, гемолитическая анемия) у пациента юношеского возраста, однако отсутствие таких симптомов, как лихорадка, повышенная потливость, уменьшение массы тела, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, одышка при физической нагрузке и в покое, головокружение (как проявление анемии), геморрагический синдром, позволяло сомневаться в наличии самостоятельного заболевания крови. Пациент не употреблял алкогольные напитки, какие-либо лекарственные препараты или биологические добавки в течение предшествовавших 6 мес, поэтому токсическое поражение печени было наименее вероятным.

Пациент вернулся в Москву и сразу был госпитализирован в Инфекционную клиническую больницу, где была исключена вирусная природа заболевания: маркеры вирусных гепатитов А, Е, В и С, ДНК вирусов Эпштейна–Барр и цитомегаловируса не обнаружены. Для дальнейшего обследования и лечения пациент был переведен в другую Городскую клиническую больницу.

На тот момент в клиническом анализе крови отклонений не выявлено, при биохимическом

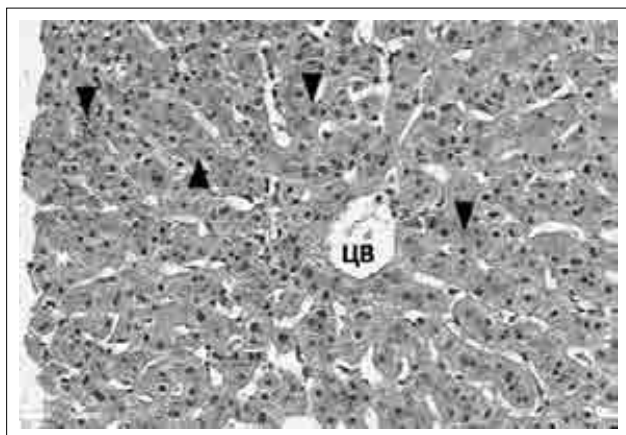


Рис. 1. Препарат ткани печени, полученной при биопсии, пациента В., 16 лет. Умеренный паренхиматозно-канальцевый билирубиностаз: в цитоплазме гепатоцитов зон 2 и 3 ацинуса капли зелёного цвета; прилежащие каналы Геринга расширены, заполнены пробочками желчи; в цитоплазме части купферовских клеток — включения билирубина. Картина умеренно выраженного паренхиматозно-канальцевого билирубиностаза (указано стрелками), слабо выраженной холангиопатии. Изменения могут соответствовать манифестации первичного холестатического заболевания. Необходимо исключить токсическую (лекарственную) этиологию процесса. Морфологические признаки аутоиммунного гепатита в исследованном материале не выявлены. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$. Снимки и описание предоставлены доцентом Т.П. Некрасовой (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) и А.П. Эктовой (ФГУЗ РДКБ). ЦВ — центральная вена

Fig. 1. Liver biopsy specimen, patient V., 16 years. Moderate parenchymatous canalicular bilirubin stasis: presence of green droplets in zone 2 and 3 hepatocyte cytoplasm; adjacent canals of Hering are dilated, filled with bile clots; part of Kupfer's cells contain cytoplasmic bilirubin inclusions. A pattern of moderately severe parenchymatous canalicular bilirubin stasis (arrows), mild cholangiopathy. Changes correspond to manifestation of primary cholestatic disease. Toxic (drug-induced) etiology of disease should be excluded. No morphological features of autoimmune hepatitis are revealed in the studies specimen. Hematoxyline and eosine staining, $\times 400$. Images and description — courtesy of lecturer T.P. Nekrasova (Sechenov First Moscow state medical university) and A.P. Ektova (Russian pediatric clinical hospital). ЦВ — the central vein.

анализе крови отмечено повышение активности *аспарагинаминотрансферазы* (АсАТ) до 55 ед/л (норма 10–40 ед/л), *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) до 68 ед/л (норма 10–40 ед/л), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) до 1177 ед/л (норма 0–360 ед/л), уровня общего билирубина до 229 мкмоль/л (норма до 21 мкмоль/л), преимущественно за счет прямой фракции — 166 мкмоль/л (норма 0–5 мкмоль/л). Обращало на себя внимание отсутствие изменения активности *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТ) — 18 ед/л.

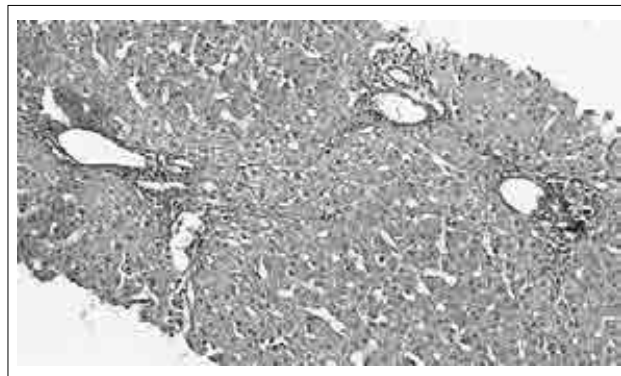


Рис. 2. Препарат ткани печени, полученной при биопсии, пациента В., 16 лет. Содержит фрагменты 13 портальных трактов мелкого калибра. Дольковое и балочное строение сохранено. Умеренно выраженная диффузная гипертрофия клеток стенки синусоида. Портальные тракты не расширены, слабо инфильтрированы лимфомакрофагальными элементами. Слабовыраженный склероз стенок центральных вен. Признаки клинически значимого фиброза печени не обнаружены. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. $\times 200$. Снимки и описание предоставлены доцентом Т.П. Некрасовой (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) и А.П. Эктовой (ФГУЗ РДКБ)

Fig. 2. Liver biopsy specimen, patient V., 16 years. Contains fragments of 13 small-diameter portal. Lobular and septal pattern is preserved. Moderately severe diffuse hypertrophy sinusoid wall cells. Portal tracts are not dilated, mild lymphocytic and macrophageal infiltration is present. Mild sclerosis of central vein walls. No signs of clinically significant liver fibrosis are present. Picrofuxin van Gieson staining. $\times 200$. Images and description is courtesy of lecturer T.P. Nekrasova (Sechenov First Moscow state medical university) and A.P. Ektova (Russian pediatric clinical hospital)

При *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки незначительно выраженных диффузных изменений ткани печени, поджелудочной железы, увеличение селезенки до 130×56 мм; признаков билиарной гипертензии, поражения желчных протоков, в том числе конкрементов в их просвете, не обнаружено. Повторно были исследованы маркеры вирусных гепатитов А, Е, В и С (в том числе с помощью полимеразной цепной реакции) — результат отрицательный. Для исключения бактериальных инфекций исследован титр антител к *Giardia lamblia*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Brucella* spp, *Listeria monocytogenes* — результаты тестов отрицательные. Установлен диагноз ПСХ, назначены препараты *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) по 1000 мг/сут, а также инфузионная дезинтоксикационная терапия.

Несмотря на проводимое лечение, желтуха и кожный зуд сохранялись, и в июле 2014 г. пациент впервые был госпитализирован в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. В лабо-

раторных анализах отмечено нарастание активности АЛАТ до 116 ед/л, АсАТ до 104 ед/л, ЩФ до 1372 ед/л, уровня общего билирубина до 147 мкмоль/л, преимущественно за счет прямой фракции — 123,5 мкмоль/л, при этом активность ГГТ осталась нормальной — 15 ед/л. Уровень *иммуноглобулинов классов А, М и G* (IgA, IgM, IgG) в норме, при электрофорезе белков сыворотки крови отклонений уровней $\alpha_{1,2}$ - и γ -фракций не выявлено. Мочевой осадок не изменен, протеинурия отсутствует, функция почек сохранена.

В связи с нарастанием активности аминотрансфераз и выраженности холестаза у молодого пациента по-прежнему требовалось исключить наличие аутоиммунных, первичных холестатических и метаболических заболеваний.

При определении уровня аутоантител отмечено повышение титра антинуклеарного фактора (ANA) 1:160 и антител к гладкой мускулатуре (ASMA) 1:20, остальные показатели — антитела к митохондриям (AMA-M2), микросомам печени и почек 1-го типа (antiLKM-1), цитозолю клеток печени (antiLC-1), растворимому печеночному антигену (antiSLA/LP), антинейтрофильные антитела (p- и cANCA) — отрицательные. Для исключения болезни Вильсона и наследственного гемохроматоза исследованы уровень церулоплазмينا, показатели метаболизма меди (сывороточный уровень и суточная экскреция с мочой) и железа (сывороточный уровень, процент насыщения трансферрина железом, ферритин) — данные лабораторные показатели были в пределах нормы.

С целью уточнения диагноза и выраженности некротически-воспалительной активности выполнена пункционная биопсия печени (рис. 1, 2). В препаратах серийные срезы столбика ткани печени размером 1,5×0,1 см, окрашенные гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, содержащие фрагменты 13 портальных трактов мелкого калибра. Дольковое и балочное строение сохранено. Гепатоциты небольшого размера, увеличено количество двухъядерных клеток, некоторые с тремя ядрами, единичные клетки в фазе митоза. Умеренно выраженный паренхиматозно-канальцевый билирубиностаз: в цитоплазме гепатоцитов 2-й и 3-й зон ацинуса капли зелёного цвета; прилежащие канальцы Геринга расширены, заполнены пробочками желчи; в цитоплазме части купферовских клеток — включения билирубина. Выявлена умеренно выраженная диффузная гипертрофия клеток стенки синусоида. В просветах синусоид единичные лимфоциты, макрофаги и эозинофилы. Портальные тракты не расширены, слабо инфильтрированы лимфомакрофагальными элементами. Отдельные междольковые желчные протоки с признаками слабовыраженной холангиопатии: имеют извитой ход. Билиарный эпите-

лий с признаками отёка, слабовыраженного полиморфизма, единичными интраэпителиальными лимфоцитами. Слабовыраженный склероз стенок центральных вен.

Заключение морфолога: картина умеренно выраженного паренхиматозно-канальцевого билирубиностаза, слабовыраженной холангиопатии. Изменения могут соответствовать манифестации первичного холестатического заболевания. Необходимо исключить токсическую (лекарственную) этиологию процесса. Морфологических признаков аутоиммунного гепатита в исследованном материале не выявлено. Результаты морфологического исследования необходимо экстраполировать с осторожностью, так как в биоптате выявлены портальные тракты только мелкого калибра.

При интерпретации результатов биопсии у пациентов с холестазом необходимо придерживаться следующей классификации: 1) заболевания с поражением желчных протоков — АМА-негативный ПБЦ, изолированный ПСХ мелких протоков, дефицит ABCB4, саркоидоз, идиопатическая дуктопатия или лекарственный холестаз; 2) болезни, не связанные с поражением желчных протоков, болезни накопления и инфильтративные заболевания печени (гранулёмы печени — без холангита, узловая регенеративная гиперплазия, пелиоз, расширение синусоидов и цирроз); 3) гепатоцеллюлярный холестаз с минимальными гистологическими изменениями — доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, терапия эстрогенами или анаболиками, сепсис, полное парентеральное питание или паранеопластический феномен.

Как видно из заключения морфолога, поражение желчных протоков у пациента выражено минимально, отмечается картина билирубиностаза без признаков перипортального гепатита и/или фиброза, что позволяет сузить круг поиска. По шкале Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG) пациент набирает (с учетом результатов морфологического исследования) 4 балла — диагноз аутоиммунного гепатита маловероятен. Для исключения поражения крупных внутри- и внепеченочных протоков была выполнена *магнитно-резонансная* (МР) холангиография — выявлены признаки компрессии общего печеночного протока прилежащим кровеносным сосудом без нарушения желчеотделения. Таким образом, с учетом выявленных изменений мелких внутрипеченочных желчных протоков, схожих с изменениями, характерными для дебюта первичного холестатического заболевания печени, был поставлен диагноз «*первичный склерозирующий холангит*». Продолжены терапия УДХК, а также сеансы плазмафереза, дезинтоксикационная инфузионная терапия. На фоне лечения через 2 нед достигнут регресс желтухи, кожный зуд купирован. Пациент выписан с улуч-

шением, продолжил прием УДХК (Урсосан) в дозе 750 мг/сут.

К декабрю 2014 г. отмечена нормализация печеночных показателей. В начале марта 2015 г. у пациента развилось обострение хронического синусита (фронтита), и в течение 10 дней он принимал цефтриаксон по 2 г/сут с положительным эффектом. В конце февраля отметил потемнение мочи, затем вновь появились кожный зуд и желтушность склер. В лабораторных анализах отмечено повышение уровня общего билирубина до 36,8 мкмоль/л за счет непрямой фракции (16,5 мкмоль/л), на момент обследования активность АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТ была в пределах нормы. Позднее появились боли в животе диффузного характера, интенсивность которых уменьшалась после дефекации, жидкий стул без патологических примесей до 3 раз в сутки.

Очевидная хронологическая связь наблюдающихся симптомов с недавно проведенным курсом антибактериальной терапии позволяет предположить развитие антибиотикассоциированной диареи, *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Кроме того, при развитии диареи у молодого пациента с ранее диагностированным ПСХ необходимо исключить воспалительные заболевания кишечника, в первую очередь язвенный колит. Возможной формой поражения печени в данном случае может быть холестатическая форма лекарственного гепатита, индуцированного приемом цефтриаксона. По шкале CIOMS/RUCAM пациент набирает 5 баллов — диагноз лекарственного поражения печени вероятен. В круг дифференциально-диагностического поиска следует также включить наследственные синдромы, связанные с нарушением обмена билирубина (синдромы Жильбера и Криглера–Найяра), при которых стрессовые ситуации (обострение синусита), прием потенциально гепатотоксичных препаратов (в нашем случае цефтриаксона) может привести к повышению уровня билирубина.

Пациент был повторно госпитализирован в Клинику им. В.Х. Василенко. В лабораторных анализах: общий билирубин 150,5 мкмоль/л, прямой 123,5 мкмоль/л, активность ЩФ 1540 ед/л (норма 70–360 мкмоль/л), АлАТ 69 ед/л, АсАТ и ГГТ в норме. Дополнительно был исследован уровень ЖК, который составил 559,2 мкмоль/л при норме менее 10 мкмоль/л. При анализе гена глюкуронилтрансферазы (UGT1A1) зарегистрировано увеличение ТА-повторов в гетерозиготном состоянии, что не дает оснований диагностировать синдром Жильбера или Криглера–Найяра. Для уточнения характера поражения толстой кишки была выполнена колоноскопия: органической патологии толстой кишки не обнаружено, выявлена долихосигма. В кале обнаружен токсин В *Cl. difficile*, что подтвердило предположение о развитии у пациента *Cl. difficile*-ассоци-

ированной болезни. Назначена эрадикационная терапия метронидазолом, которая дала эффект в виде нормализации стула. При УЗИ органов брюшной полости обращали на себя внимание не выявленные ранее умеренно (до 30×39 мм) выраженное увеличение головки поджелудочной железы, незначительное (126×66 мм) увеличение селезенки.

Изменения поджелудочной железы и клинико-лабораторные признаки холестаза позволили вновь высказать предположение о наличии IgG4-ассоциированной болезни или муковисцидоза с поражением поджелудочной железы и желчевыводящих путей. Нельзя было исключить также возможность опухолевого процесса в головке поджелудочной железы с компрессией общего желчного протока и как следствие развитием механической желтухи.

С целью уточнения поражения поджелудочной железы выполнена эндосонография: УЗ-эндоскоп с конвексным датчиком свободно проведен в пищевод, а затем в желудок и двенадцатиперстную кишку. При сканировании с частотой 12 МГц в головке поджелудочной железы выявлены участки понижения эхогенности с нечеткими контурами размером 2,5×1,5 см и более выраженная гиперэхогенная часть. УЗ-картина этих изменений не характерна для злокачественного новообразования. Протоковые структуры в этой зоне не прослеживаются. Паренхима поджелудочной железы однородная, гиперэхогенная с мелкими гиперэхогенными включениями по типу «соль с перцем», что соответствует эндосонограмме поджелудочной железы без признаков панкреатита. Панкреатический проток диаметром 1,3–2 мм, контуры его четкие, ровные. Интрапанкреатическая часть общего желчного протока диаметром 3 мм. При сканировании в области чревного ствола видны лимфатические узлы овальной формы размером 3×5 мм, контуры их четкие, ровные, структура однородная, гипоэхогенная.

Таким образом, признаков опухолевого роста и панкреатита не обнаружено, а увеличение головки поджелудочной железы имело, по-видимому, неспецифический реактивный и транзиторный характер на фоне *Cl. difficile*-ассоциированной инфекции: через 1 мес при УЗ-контроле клинически значимых изменений в поджелудочной железе не выявлено. По результатам проведенного обследования с учетом клинико-лабораторной картины состояние пациента расценено как лекарственный гепатит, индуцированный приемом цефтриаксона. Нельзя было исключить, что данный эпизод развился на фоне имеющегося ПСХ, т. е. речь шла о двух сочетанных заболеваниях.

Пациенту продолжили ранее проводившееся лечение: инфузионную терапию, прием УДХК (Урсосан) по 750 мг/сут, сеансы плазмафереза.



Рис. 3. МР-холангиопанкреатикогаммы пациента В., 16 лет.

a — коронарная позиция; *б* — реконструкция желчного дерева сзади. Внутривенные желчные протоки не изменены, признаки билиарной гипертензии не выявлены. Обнаружен дефект в области общего желчного протока (указан стрелкой), подозрительный в отношении глистной инвазии. Снимки и описание предоставлены канд. мед. наук Т.О. Скипенко (РНЦХ им. Б.В. Петровского), канд. мед. наук К.Б. Пузаковым (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Fig. 3. MR-cholangiopancreatogram of the patient V., 16 years.

a — coronary projection; *b* — posterior reconstruction of biliary tree. Intrahepatic bile ducts are unchanged, no signs of biliary hypertension are revealed.

Defect in the common bile duct area (shown by the arrow), suspicious for helminthic invasion. Images and description — courtesy of T.O. Skipenko, MD (Petrovsky National research center of surgery), K.B. Puzakov (Sechenov First Moscow state medical university).

С целью купирования кожного зуда также назначен препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — сертралин (в дозе 50–100 мг/сут) как препарат второй линии: препарат первой линии холестирамин в РФ не зарегистрирован, а рифампицин характеризуется высоким потенциалом гепатотоксичности (назначение препарата пациенту с предполагаемым лекарственным гепатитом было нежелательно). Достигнуты уменьшение выраженности желтухи и лабораторных признаков холестаза, регресс кожного зуда, и пациент выписан с улучшением. Учитывая тот факт, что в основе развития лекарственного гепатита лежат патологические иммунные реакции, в последующем был назначен препарат группы глюкокортикоидов — будесонид в дозе 6 мг/сут.

После выписки в течение 2 нед отмечена нормализация всех лабораторных показателей. Проведена контрольная МР-холангиопанкреатикогамма: выявлен дефект в области общего желчного протока, подозрительный в отношении глистной инвазии (рис. 3). Пациент обследован в НИИ тропических болезней: копрологических и серологических данных, которые бы свидетельствовали о наличии паразитоза,

не получено. «Лучевая» находка была расценена как проявление дискинезии желчных путей в момент обследования. В последующем самочувствие пациента оставалось удовлетворительным. Доза буденофалька снижена, а через 3 мес препарат был отменен. В начале августа 2015 г. вновь появились кожный зуд и желтуха, изменился цвет мочи и кала, в связи с чем больной повторно госпитализирован в Клинику им. В.Х. Василенко. В результате проведения плазмафереза и приема сертралина симптомы купированы.

В связи со стереотипным повторением эпизодов желтухи каждые 6 мес у молодого пациента, рецидивирующим характером течения заболевания с полным регрессом клинико-лабораторных признаков вне эпизодов желтухи, изолированным повышением активности ЩФ и нормальной активностью ГГТ необходимо было исключить наследственные холестатические синдромы — *доброкачественный рецидивирующий внутривенный холестаз* (benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC) и *прогрессирующий семейный внутривенный холестаз* (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) 1-го типа. Проведен частичный анализ генов ATP8B1 (экзоны 3, 4, 5, 6–7, 8–9), ABCB4 (экзоны 9, 16–17, 18, 20), ABCB11 (фрагмент p.Asp482Gly) с целью выявления частых мутаций. В гене ABCB4 выявлен полиморфизм с.504C>T (rs1202283), не имеющий клинического значения, в то время как в экзоне 5 гена ATP8B1 обнаружена патогенная мутация в гетерозиготном состоянии: дупликация нуклеотида с.534dupT с образованием стоп-кодона p.Glu179*.

Таким образом, выявленная мутация ассоциирована с образованием дефектного белка FIC1 (familial intrahepatic cholestasis), или АТФазы Р-типа, ответственной за транспорт ЖК из гепатоцита в просвет желчных канальцев. Мутации ATP8B1 лежат в основе развития таких заболеваний, как BRIC, PFIC 1-го типа, описанных выше, а также внутривенного холестаза беременных (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP). Доброкачественный характер течения заболевания и отсутствие признаков прогрессирования фиброза печени к возрасту 17 лет свидетельствуют о том, что наиболее вероятным был диагноз «доброкачественный рецидивирующий внутривенный холестаз». Тем не менее гетерозиготное состояние мутации, которая могла не иметь достаточной пенетрантности для формирования клинически значимых отклонений в обмене ЖК, не позволяло полностью объяснить особенности заболевания у пациента.

Дополнительно проведено полногеномное секвенирование гена ATP8B1. В результате исследования была выявлена еще одна мутация: однонуклеотидная замена с.1275G>A p.M245I в экзоне

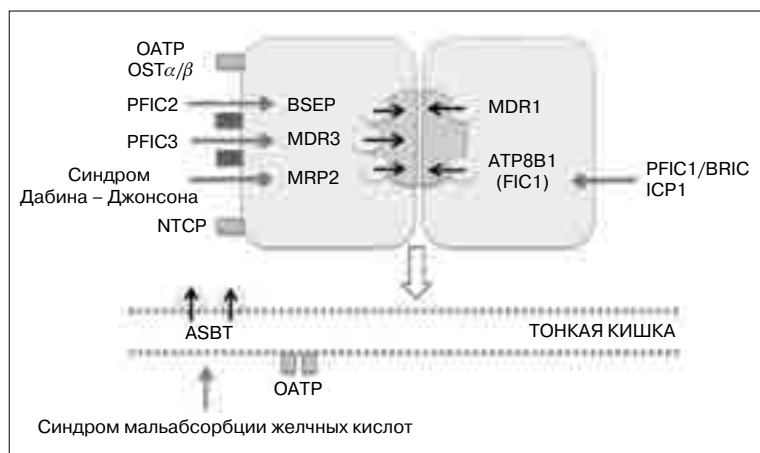


Рис. 4. Схема транспорта желчных кислот в гепатоците, холангиоцитах и подвздошной кишке и наследственные холестатические заболевания, ассоциированные с мутациями в отдельных генах. Натрийзависимый котранспортер таурохолат (sodium dependend taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP), находящийся на базолатеральной (синусоидальной) мембране гепатоцита, и транспортная помпа ЖК (ABCB11, или BSEP, bile salt export pump), расположенная на его канальчатой мембране, — ключевые медиаторы захвата ЖК из крови и их экскреции в составе желчи. Базолатеральные системы захвата ЖК включают также OATP (organic anion transporting protein) и OST (organic solute transporter). Помимо BSEP, в канальчатом транспорте участвуют белки множественной лекарственной устойчивости MDR1, MDR3 (multidrug resistance protein) и MRP2 (multispecific organic anion transporter). Реабсорбцию ЖК в дистальной части подвздошной кишки в рамках цикла enteroгепатической циркуляции ЖК обеспечивает белок апикальной поверхности энтероцитов ASBT (apical sodium-dependent bile acid transporter).

Fig. 4. Pathways of bile acid transport in hepatocytes, cholangiocytes and ileum with hereditary cholestatic diseases associated to certain genetic mutations. Sodium-dependent taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), located in basolateral (sinusoid) hepatocyte membrane and bile acid transport pump (ABCB11, or BSEP, bile salt export pump) located at canalicular membrane are key mediators of BA uptake from blood and excretion with bile. Basolateral systems of BA uptake include OATP (organic anion transporting protein) and OST (organic solute transporter). In addition to BSEP, MDR1, MDR3 (multidrug resistance proteins) and MRP2 (multispecific organic anion transporter) take part in canalicular transport. BA reabsorption in distal ileum within enterohepatic circulation is provided by apical sodium-dependent bile acid transporter protein (ASBT).

12 в гетерозиготном состоянии. Выполнен анализ выявленной мутации с помощью специальных аналитических программ (SIFT, PolyPhen), используемых в медицинской генетике, которые позволяют оценить вероятность патогенности выявленных полиморфизмов: данная мутация расценивается как повреждающая с высокой вероятностью. Таким образом, наличие в одном транспортном белке двух мутаций, ответственных за развитие наследственных холестатических заболеваний, позволяет установить заключительный клинический диагноз и полностью объяснить изменения клинико-лабораторных показателей у пациента.

Стоит отметить, что не исключена также вероятность наличия прогрессирующего семейного холестаза, который, однако, за счет гетерозиготных мутаций у пациента имеет более мягкое течение с поздним дебютом в возрасте 16 лет, не характерным для PFIC, и отсутствием выраженного фиброза печени и желтухи. Возможно, определенную ясность внесут результаты динамического наблюдения за пациентом, а также результаты повторного морфологического исследования печени, которое планируется провести через 5–7 лет.

У пациента есть младший брат 4 лет, и необходимо было выяснить, являются мутации исключительно особенностью старшего брата (т. е. возникли *de novo*) или братья унаследовали патогенные полиморфизмы от родителей. С этой целью был проведен прицельный анализ в экзонах 5 и 12 гена *ATP8B1* обоих родителей и младшего брата. Установлено, что мать мальчиков является носительницей однонуклеотидной замены с.1275G>A в экзоне 12 в гетерозиготном состоянии, а отец — носителем с.534dupT в экзоне 5 также в гетерозиготном состоянии (рис. 4). У младшего брата, как и у старшего, выявлены обе мутации, унаследованные от родителей. Описывать прогноз младшего брата, а значит, предполагать развитие холестатического заболевания в будущем, затруднительно, так как дебют заболевания может быть спонтанным или обусловлен воздействием разнообразных триггерных факторов, начиная от инсоляции и стрессовой ситуации и заканчивая инфекцией или воздействием лекарственного препарата либо токсичного вещества.

Обсуждение

Наследственные холестатические синдромы — широкий спектр состояний, которые в результате образования различных генетически обусловленных дефектов ферментных и транспортных систем приводят к нарушению синтеза или экскреции ЖК, поражению гепатоцитов и клеток желчных протоков, а в ряде случаев к развитию прогрессирующего фиброза печени в ответ на хроническое токсическое действие желчи (см. рис. 4). Описаны случаи развития крайне редко наблюдающейся в педиатрической практике гепатоцеллюлярной карциномы у детей младше 5 лет

Таблица 1

Наследственные холестатические заболевания, ассоциированные с ними
дефектные белки и ответственные за их синтез гены

Заболевание	Дефектный белок	Ген
Нормальная или низкая активность ГТТ		
PFIC 1-го типа	АТФаза Р-типа (FIC1)	ATP8B1
BRIC	АТФаза Р-типа (FIC1)	ATP8B1
PFIC 2-го типа	Транспортная помпа ЖК (BSEP)	ABCB11
Дефекты синтеза ЖК	3 β -5 Δ -С27-гидроксистероид-оксиредуктаза; Δ 4–3- оксистероид-5 β -редуктаза; 3 β -гидрокси- С27-стероиддегидрогеназа/изомераза оксистерол-7 α -гидроксилаза и др.	AKR1D1, HSD3B7, CYP7B и др.
Дефицит TJP2/семейная гиперхоланемия	Белки тесных контактов	TJP2/ZO-2, BAAT, EPHX1
Синдром артрогриппоза — почеч- ной дисфункции — холестаза (ARC-синдром)	Белки везикулярного транспорта VPS33B, VIPAR	VPS33B, VIPAR
Дефицит трансальдолазы	Трансальдолазы TALDO	TALDO
Нормальная или повышенная активность ГТТ		
PFIC 3-го типа	Белок множественной лекарственной устойчи- вости (MDR3)	ABCB4
Синдром Алажиля	Notch2, Jagged-1	NOTCH, JAG1
Недостаточность α_1 -антитрипсина	α_1 -Антитрипсин	SERPINA1
Муковисцидоз	CFTR	CFTR
Недостаточность цитрина	Цитрин	SLC25A13
Недостаточность виллина	Виллин	VIL
Синдром неонатального ихтиоза — склерозирующего холангита (NISCH)	Клаудин-1	CLDN1
Синдром Аагенеса (синдром холестаза-лимфедемы)	Неизвестен	Локус LCS1 на хро- мосоме 15q
Неонатальный склерозирующий холангит	Даблкортин-доменсодержащий белок 2 (DCDC2)	DCDC2

с анамнезом «неонатального гепатита», у 80% которых был выявлен дефицит транспортной помпы ЖК [1].

До начала XXI в. насчитывалось не так много наследственных заболеваний, ассоциированных с холестазом (PFIC 1–3-го типов, BRIC, синдром Алажиля, наследственные дефекты синтеза ЖК, муковисцидоз, недостаточность α_1 -антитрипсина и некоторые другие), а после 2000 г. благодаря развитию методов полногеномного исследования было идентифицировано как минимум 17 таких синдромов, 8 из которых характеризуется низкой активностью ГТТ, 9 — ее нормальной или повышенной активностью. Кроме того, насчитывается более 16 других генетических заболеваний, при которых может наблюдаться затяжное течение холестаза у новорожденных. В табл. 1 пред-

ставлены основные наследственные заболевания, выявляемые в неонатальном, детском и подростковом возрасте, которые могут протекать с холестазом, и гены, дефекты которых лежат в основе развития представленных заболеваний [2].

Спектр заболеваний, сопровождающихся холестазом, у взрослых гораздо шире, но также включает наследственные метаболические заболевания (табл. 2) [3].

PFIC — аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется быстрым прогрессированием с ранним формированием цирроза печени и печеночно-клеточной недостаточности в младенческом или детском возрасте. При BRIC возможен как аутосомно-рецессивный, так и аутосомно-доминантный тип наследования. Как следует из названия, заболевание имеет добро-

Таблица 2.

Причины развития внутрипеченочного холестаза у взрослых

Гепатоцеллюлярный холестаз	Холангиоцеллюлярный холестаз
Сепсис, эндотоксинемия	Первичный билиарный цирроз
Вирусные гепатиты, цирроз печени любой этиологии	Первичный склерозирующий холангит
Алкогольный гепатит и неалкогольная жировая болезнь печени	IgG4-ассоциированный холангит
Лекарственный/токсический гепатит	Идиопатическая дуктопения взрослых
Злокачественные инфильтративные заболевания (болезни крови, метастазы в печени)	Муковисцидоз
Доброкачественные инфильтративные заболевания (амилоидоз, саркоидный гепатит и другие гранулематозы, болезни накопления)	Лекарственная холангиопатия
Паранеопластические синдромы (лимфогранулематоз, рак почки)	Пороки развития желчных протоков (билиарная гамартома, синдром Кароли)
Наследственные синдромы (BRIC, PFIC, внутрипеченочный холестаз беременных, эритропоэтическая протопорфирия)	Болезнь «трансплантат против хозяина»
Сосудистые заболевания (синдром Бадда–Киари, синдром обструкции синусоидов, застойная печень)	Вторичный склерозирующий холангит (на фоне холангиолитиаза, ишемическая холангиопатия при наследственной геморрагической телеангиэктазии, узелковом полиартериите и других васкулитах)
Порок развития желчных протоков (врожденный печеночный фиброз)	Инфекционный холангит при ВИЧ-инфекции и других формах иммуносупрессии

качественное течение без формирования фиброза и цирроза печени и характеризуется спонтанно возникающими 1 раз в 5–6 мес эпизодами холестаза, которые разрешаются самостоятельно. Заподозрить BRIC или PFIC и выделить их среди прочих холестатических заболеваний позволяют нормальные уровень холестерина и активность ГГТ, несмотря на гипербилирубинемия за счет фракции конъюгированного билирубина (так называемый холестаз с низкой активностью ГГТ). Причиной развития представленных заболеваний служат наследственные дефекты в секреции и/или абсорбции ЖК, аккумуляция их в системном кровотоке и уменьшение реабсорбции в тонкой кишке.

Генетические исследования позволили выявить локус 18q21 на длинном (q) плече хромосомы 18 в позиции 21.31 гена ATR8B1 (прежнее название белка — FIC1 от англ. familial intrahepatic cholestasis), в котором возможно появление мутаций, ассоциированных с развитием BRIC или PFIC 1-го типа, а также гренландского семейного холестаза. Ранее эти наследственные синдромы объединяли термином «FIC1-заболевания» [4].

Спорной остается роль мутаций гена ATR8B1 в развитии внутрипеченочного холестаза беременных 1-го типа (ICP1). R. Müllenbach и соавт. [5] выявили гетерозиготные мутации у 4 из 182 паци-

ентов с данным заболеванием, в то время как J.N. Painter и соавт. [6] при прицельном исследовании гена ATR8B1 у 176 пациенток со спорадическими или семейными случаями холестаза беременных не обнаружили очевидной корреляции дефектов гена FIC1 с развитием заболевания.

ATR8B1 представляет собой АТФазу Р-типа, субтипа 4. Предполагаемая роль этого протеина заключается в поддержании гомеостаза ЖК за счет полярного распределения аминокислотных липидов (в частности, фосфатидилсерина) на внутренней мембране гепатоцитов, что дает основания относить ATR8B1 к классу аминокислотных липид-транслоказ [7]. Кроме того, описанный фермент участвует в транспорте кардиолипина, фосфолипидов мембран митохондрий, и дефекты структуры и функции ATR8B1 в ряде случаев приводят к неполноценности легочного сурфактанта и тяжелому течению бактериальной пневмонии у людей и грызунов [8].

Дефицит ATR8B1 обуславливает потерю баланса аминокислотных липидов на цитоплазматической поверхности каналикулярной мембраны гепатоцита. Вследствие этого мембрана становится более восприимчивой к нарушению целостности (из-за потери двухслойной структуры) при воздействии гидрофобных ЖК, таких как хенодезоксихолиевая кислота. Гидрофильная ЖК УДХК не оказы-

вает такого разрушающего воздействия на структуру каналикулярной мембраны клеток печени, что объясняет эффективность УДХК (Урсосан) при лечении пациента. Представленные изменения на структурном уровне служат ключевым патогенетическим механизмом BRIC и PFIC 1-го типа [9].

В 2004 г. в Дании было проведено большое исследование с целью изучения генетических дефектов в семьях, у членов которых был BRIC или PFIC. Авторы выявили 36 различных мутаций в гене ATP8B1 у членов 39 (30%) из 130 обследованных семей, в которых были больные с PFIC 1-го типа (в одной семье выявлено 25 разнообразных мутаций), и 16 типов мутаций у членов 20 (40%) из 50 семей, в которых были больные с BRIC. Если при BRIC, как правило, происходят однонуклеотидные замены, что приводит к нарушению аминокислотной структуры и умеренно выраженному нарушению функции АТФазы, то при PFIC описано более 50 грубых мутаций, которые обуславливают выраженные дефекты функции ATP8B1. Вместе с тем причины невысокого роста и механизмы развития глухоты, диареи и других внепеченочных симптомов, характерных для больных с PFIC 1-го типа, изучены неполностью. Наиболее часто выявляют мутации типов I66T и G308V — соответственно у 45 и 17% пациентов европеоидной расы. У пациентов с BRIC чаще встречаются малые делеции (58%), сплайс-сайт-мутации (21%) и большие делеции (11%), а у пациентов с PFIC 1-го типа — миссенс-мутации (38%), сдвиг рамки считывания и сплайс-сайт-мутации (26 и 18% соответственно). Нужно отметить интересный и не до конца понятный факт: мутации, возникающие даже в одном домене, могут приводить к развитию как BRIC, так и PFIC 1-го типа, и установить соответствие между генотипом и фенотипом пациента не всегда удается [10].

Кроме того, при PFIC1-го типа могут встречаться мутации гена белка фарнезоидного X-рецептора (FXR) — транскрипционного фактора, также участвующего в регуляции гомеостаза ЖК в организме. L. Alvarez и соавт. [11] обнаружили, что у некоторых пациентов, рожденных в близкородственных браках, мутации гена ATP8B1 в компаунд-гетерозиготном состоянии приводят к подавлению экспрессии двух главных изоформ FXR (путем протеинкиназа-С-зависимого фосфорилирования FXR). В результате этого снижается активность таких транспортеров ЖК, как BSEP (ABCB11), MDR3 (ABCB4) и SHP1 (small heterodimer partner), и повышается активность апикального транспортера в энтероцитах подвздошной кишки и как следствие повышается реабсорбция ЖК. Иными словами, выраженность клинических проявлений PFIC1, т. е. кожного зуда и желтухи, темпы про-

грессирования фиброза печени различались даже у родных братьев и сестер в зависимости от изменений экспрессии FXR, что еще раз подчеркивает сложность и разнообразие механизмов регуляции обмена ЖК.

При PFIC 2-го типа мутации находятся в локусе 2q24 и приводят к синтезу дефектного белка BSEP (он же ABCB11), который кодирует синтез транспортного белка АТФ-связывающей кассеты (ABC, ATP-binding cassette). Последний является уникальным для клеток печени белком и экспрессируется только на каналикулярной мембране гепатоцитов. Мутации гена MDR3 (ABCB4), кодирующего синтез Р-гликопротеина множественной лекарственной устойчивости, лежат в основе развития PFIC 3-го типа. Продукт гена ABCB4 играет протективную роль, защищая клетки желчных канальцев от повреждающего воздействия ЖК, сконцентрированных в желчи. Именно токсическое повреждение холангиоцитов на фоне недостаточности ABCB4 объясняет характерное только для PFIC3-го типа (по сравнению с PFIC 1-го и 2-го типов и BRIC) повышение активности ГГТ [12].

Среди других заболеваний, вызываемых врожденными дефектами транспорта ЖК, следует выделить также синдром Дабина—Джонсона и первичный синдром мальабсорбции ЖК (PBAM, primary bile acid malabsorption, или холеретическая энтеропатия, или диарея, индуцированная ЖК). В первом случае наблюдается мутация гена, кодирующего синтез транспортера MRP2 (multispecific organic anion transporter), расположенного на базолатеральной мембране гепатоцита, во втором — дефект гена ASBT (apical sodium-dependent bile transporter), который отвечает за синтез белка, расположенного на апикальной мембране энтероцитов подвздошной кишки и участвующего в реабсорбции ЖК в рамках их энтерогепатической циркуляции [13].

Морфологические изменения при наследственных холестатических заболеваниях неспецифичны, а в части случаев, как, например, при BRIC, имеют транзиторный характер. Изменения либо минимальны и представлены картиной канальцевого билирубиностаза, холангиопатии той или иной степени выраженности (отек, дистрофия и/или изменения ядер билиарного эпителия), либо имеют стереотипный для хронического холестаза характер: дуктопения, умеренный склероз и пролиферация желчных протоков, капилляризация синусоидов и фиброз печени вплоть до стадии цирроза. Так, при PFIC ранними морфологическими находками являются гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, гепатоканаликулярный холестаз и повреждение пограничной пластинки, выявляемые примерно у 55% пациентов в возрасте до 2 лет. Характерное уменьшение

количества желчных протоков наблюдается у 70% больных. Число пролиферирующих желчных протоков на периферии портальных трактов увеличивается по мере прогрессирования лобулярного фиброза печени и максимально на стадии цирроза. Кроме того, у некоторых больных обнаруживают тельца Маллори и псевдоацинарную трансформацию, что более характерно для терминальной стадии заболеваний [14].

Возможности лечения наследственных холестатических заболеваний ограничены. С одной стороны, терапия может быть симптоматической и направлена на купирование кожного зуда и желтухи, восполнение дефицита жирорастворимых витаминов. При PFIC 1-го типа возможно применение статинов (описано применение симвастатина), ингибиторов гидроксиметилглутамил-кофермента А, которые уменьшают синтез ЖК из их предшественника — холестерина. Использование УДХК (например, Урсосана) в дозе 20–30 мг на 1 кг массы тела в ряде случаев (например, при PFIC 3-го типа, наследственных дефектах синтеза ЖК) позволяет уменьшить выраженность кожного зуда и, как полагают, замедлить темпы апоптоза гепатоцитов в ответ на токсическое воздействие ЖК. Применять УДХК следует с осторожностью, так как в ряде случаев она сама по себе может привести к нарастанию темпов прогрессирования заболевания или повышению концентрации ЖК в крови без изменения их экскреции [15]. Препараты УДХК являются препаратами выбора при лечении внутрипеченочного холестаза беременных и позволяют уменьшить выраженность кожного зуда у матери и снизить риск потери плода. С целью облегчения кожного зуда у пациентов с BRIC можно применить холестирамин и ионообменную смолу, которая способствует уменьшению реабсорбции ЖК из тонкой кишки. Установлено, что повышение сывороточной концентрации ЖК опережает появление желтухи и назначение холестирамина позволяет в ряде случаев предупредить тяжелое течение очередного эпизода холестаза и развитие желтухи [16].

При раннем, быстром прогрессировании и тяжелом течении холестаза единственным методом лечения остается оперативное вмешательство. Возможно использование операций частично наружного билиарного дренирования желчи (30–120 мл желчи в сутки) с целью исключения избытка ЖК из цикла энтерогепатической циркуляции и, следовательно, уменьшения выраженности холестаза, которое позволяет в той или иной степени улучшить нутритивный статус, рост и развитие младенца, уменьшить темпы прогрессирования фиброза печени у больных с PFIC. При адекватном и раннем выполнении дренирующих операций возможно практически полное прекращение прогрессирования поражения печени,

а в ряде случаев — и регресс фиброза печени [17].

В исследовании, в которое были включены пациенты с PFIC 3-го типа, в течение 3 лет наблюдения после дренирующей операции у 45% детей отмечено полное купирование кожного зуда, однако у 27% значимого уменьшения его выраженности не наблюдалось. Важно отметить, что дренирующие операции следует выполнять только до развития цирроза печени, иначе их эффективность сомнительна.

Альтернативной операцией может быть формирование илеоцекального кишечного шунта: проксимальную часть подвздошной кишки подшивают к слепой кишке таким образом, что около 15% дистальной части подвздошной кишки выключается из пути транзита химуса, в результате чего уменьшается реабсорбция ЖК. К сожалению, данная техника позволяет добиться лишь временного уменьшения интенсивности кожного зуда, и ее применяют лишь в случае невозможности выполнения дренирующей операции [18].

В большинстве случаев медикаментозная терапия и шунтирующие операции недостаточно эффективны и возникает необходимость радикального лечения — выполнения *ортотопической трансплантации печени* (ОТП). Она показана пациентам с декомпенсированным циррозом печени и тем, у кого оказались неэффективными шунтирующие операции. Течение заболевания и исходы ОТП у пациентов с PFIC 1-го типа не всегда удовлетворительные в отличие от таковых у пациентов с PFIC 2-го или 3-го типа, вследствие того что PFIC 1-го типа по сути является мультиорганным заболеванием и у большинства пациентов диарея или панкреатит персистируют, несмотря на выполнение ОТП. Трансплантация печени является методом выбора при PFIC 3-го типа, синдроме Аагенеса, семейной гиперхоланемии, синдроме Алажиля и ряде других заболеваний [19].

Прогноз у пациентов с BRIC благоприятный, и выживаемость не отличается от среднепопуляционных значений, в то время как у пациентов с PFIC, особенно 3-го типа, наблюдается быстрое прогрессирование фиброза печени с развитием печеночно-клеточной недостаточности в неонатальном и детском возрасте, что определяет высокую летальность без хирургического лечения, описанного выше.

Заключение

Особенность данного наблюдения — поздний, в возрасте 16 лет, дебют наследственного холестатического заболевания. Часто рецидивирующие приступы холестаза, мужской пол и возраст пациента, появление симптомов после инсоляции и пребывания в эндемичной зоне обусловили

необходимость исключить инфекционные, метаболические, аутоиммунные и первичные холестатические заболевания печени. Отсутствие клинико-лабораторных и морфологических данных в пользу наиболее часто встречающихся в подростковом возрасте заболеваний и рецидивирующий характер симптомов послужили основанием для проведения генетического исследования. Выявленной мутацией в гене *ATP8B1*, ответственной за развитие как доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза, так и прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, в гетерозиготном состоянии невозможно было полностью объяснить особенности клинического течения заболевания у пациента, в связи с чем был проведен полногеномный анализ того же гена и выявлена еще одна мутация. При дополнительном обследовании у родителей пациента выявлено по одной из двух имеющихся у подростка мутаций, а также обе идентичные мутации у его младшего брата.

Выявленные мутации описаны впервые, в мировой литературе сведения о них отсутствуют, что подчеркивает уникальность представленного клинического наблюдения [20]. Однозначно ответить на вопрос, имеется у пациента BRIC или PFIC 1-го типа, невозможно, так как обе мутации являются гетерозиготными и даже в том случае, если речь идет о PFIC 1-го типа, можно предполагать более мягкое течение заболевания без прогрессирования фиброза печени. Наблюдение за динамикой состояния пациента и течения фиброза печени позволит более точно определить, какое из наследственных холестатических заболеваний имеется у пациента.

Клинический диагноз: доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, сопровождающийся дефицитом *ATP8B1* (BRIC).

Морфологический диагноз: дебют первичного холестатического заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Knisely A.S., Strautnieks S.S., Meier Y., Stieger B., Byrne J.A. et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006; 44(2):478-86.
2. Hadzic N., Verkade H.J. The changing spectrum of neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016. — article in press — doi: 10.1097/MPG.0000000000001203.
3. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 25(20):41-57. [Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Cholestasis diagnostics and treatment: Russian gastroenterological association and the Russian Scientific Liver Society clinical guidelines. *Ros zhurn gastroenterol hepatol coloproctol* 2015; 25(20):41-57].
4. Lykavieris P., van Mil S., Cresteil D., Fabre M., Hadchouel M., Klomp L. et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and extrahepatic features: no catch-up of stature growth, exacerbation of diarrhea, and appearance of liver steatosis after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 447-52.
5. Müllenbach R., Bennett A., Tellow N., Patel N., Hamilton G. et al. *ATP8B1* mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2005; 54(6):829-34.
6. Painter J.N., Savander M., Ropponen A., Nupponen N., Riikonen S. et al. Sequence variation in the *ATP8B1* gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(4):435-9.
7. Pawlokovska L., Groen A., Eppens E.F., Kunne C., Ottenhoff R. et al. A mouse genetic model for familial cholestasis caused by *ATP8B1* mutations reveals perturbed bile salt homeostasis but no impairment in bile secretion. *Hum Mol Genet* 2004; 13(8):881-92.
8. Ray N.B., Durairaj L., Chen B.B., McVerry B.J., Ryan A.J. et al. Dynamic regulation of cardiolipin by the lipid pump *Atp8b1* determines the severity of lung injury in experimental pneumonia. *Nat Met* 2010; 16(10):1120-7.
9. Cai S.Y., Gautman S., Nguyen T., Soroka C.J., Rahner C., Boyer J.L. *ATP8B1* deficiency disrupts the bile canalicular membrane bilayer structure in hepatocytes, but FXR expression and activity are maintained. *Gastroenterology* 2009; 136(3):1060-9.
10. Klomp L.W.J., Vargas J.C., van Mil S.W.C., Pawlikowska L., Strautnieks S.S. et al. Characterisation of mutations in *ATP8B1* gene associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004; 40:27-38.
11. Alvarez L., Jara P., Sánchez-Sabaté E., Hierro L., Larrauri J. et al. Reduced hepatic expression of farnesoid X receptor in hereditary cholestasis associated to mutation in *ATP8B1*. *Hum Mol Genet* 2004; 13(20):2451-60.
12. Shapiro R., Anikster Y., Yardeni T., Korem S., Hartman K. et al. DHPLC screening for mutations in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Hum Genet* 2010; 55:308-13.
13. Oelkers P., Kirby L.C., Heubi J.E., Dawson P.A. Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene (*SLC10A2*). *J Clin Invest* 1997; 99(8):1880-7.
14. Alonso E.M., Snover D.C., Montag A., Freese D.K., Whittington P.F. Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18(2):128-33.

15. Jansen P.L., Strautnieks S.S., Jacquemin E., Hadchouel M., Sokal E.M. et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1999; 117(6):1370-9.
16. Uegaki S., Tanaka A., Mori Y., Kodama H., Fukusato T., Takikawa H. Successful treatment with colestimide for a bout of cholestasis in a Japanese patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis caused by ATP8B1 mutation. *Inter Med* 2008; 47:599-608.
17. Ismail H., Kaliciński P., Markiewicz M., Jankowska I., Pawłowska J., Kluge P., Eliadou E. et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. *Pediatr Transpl* 1999; 3(3):219-24.
18. Kalicinski P.J., Ismail H., Jankowska I., Kaminski A., Pawłowska J., Drewniak T. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13(5): 307-11.
19. Gunaydin M., Tander B., Demirel D., Caltepe G., Kalayci A.G., Eren E. et al. Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2016; 51(3):386-9.
20. Ivashkin V., Tikhonov I., Maevskaya M., Pavlov C., Ondos S.A., Sheptulina A., Nekrasova T. A novel mutation of ATP8B1 gene in young patient with familial intrahepatic cholestasis. *Hepatol Int* 2016; 10 (Suppl 1): S1-S506.

Популяционные особенности распространенности и клинико- диагностической значимости полиморфизмов гена NOD2, ассоциированных с болезнью Крона

Д.А. Кузнецова^{1,2}, М.В. Мерзляков², Г.В. Вавин^{1,2},
А.С. Разумов¹, В.Л. Эмануэль³

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,
Кемерово, Российская Федерация

² ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» Минздрава РФ,
Кемерово, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова»
Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Population features of prevalence and clinical-diagnostic role of NOD2 gene polymorphisms associated with Crohn's disease

D.A. Kuznetsova^{1,2}, M.V. Merzlyakov², G.V. Vavin^{1,2}, A.S. Razumov¹, V.L. Emanuel³

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Kemerovo State
Medical Academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation

² Federal autonomous healthcare institution «Kemerovo Regional Clinical Hospital», Ministry of Healthcare
of Kemerovo region, Kemerovo, Russian Federation

³ State educational institution «Saint Petersburg state Pavlov medical university», Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть особенности распро-
страненности и клинико-диагностической значимо-
сти полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена
NOD2, ассоциированных с болезнью Крона (БК),
в различных популяциях и регионах мира.

Aim of review. To discuss features of prevalence
and the clinicodiagnostic role of R702W, G908R and
3020insC NOD2 gene polymorphisms associated to
Crohn's disease (CD) in various populations and regions
of the world.

Кузнецова Дарья Александровна — аспирант кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии ФГБОУ ВО КемГМА Минздрава России, врач клинической лабораторной диагностики иммунологической лаборатории ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово. Контактная информация: lariwar@mail.ru; 650032, г. Кемерово, ул. 11 линия, 43
Kuznetsova Daria A. — post-graduate student, chair of pathophysiology, medical and clinical biochemistry, State educational government-financed institution of higher professional education «Kemerovo State Medical Academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; doctor of immunology laboratory, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Ministry of Healthcare of Kemerovo region, Kemerovo, Russian Federation. Contact information: lariwar@mail.ru; 650032, Kemerovo, 11 liniya str., 43

Мерзляков М.В. — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово
Вавин Г.В. — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лабораторной диагностике ГАУЗ КОКБ, директор ЦНИЛ ФГБОУ ВО КемГМА Минздрава РФ, г. Кемерово

Разумов А.С. — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии ФГБОУ ВО КемГМА Минздрава РФ, г. Кемерово

Эмануэль В.Л. — доктор медицинских наук, профессор, академик РМА, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины «Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург

Получено: 22.04.16

Received: 22.04.16

Основные положения. Установлено, что имеются достоверные различия распространенности и клинической реализации полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2, ассоциированных с БК, не только в разных странах, но и в различных регионах одной страны и среди представителей этнических групп, проживающих в разных регионах. Для одних популяций характерна высокая распространенность указанных полиморфизмов при отсутствии ассоциаций с риском развития БК, для других — их низкая распространенность при наличии таких ассоциаций, для третьих показано отсутствие ассоциаций с риском развития болезни Крона, но их наличие с особенностями клинического течения болезни, эффективностью терапии и необходимостью оперативного лечения.

Заключение. На основании анализа данных литературы можно сделать вывод, что имеются четко выраженные популяционные особенности распространенности и клинко-диагностической значимости полиморфизмов гена NOD2, ассоциированных с болезнью Крона, что предопределяет необходимость создания международного банка данных о всех нуклеотидных полиморфизмах генов, ассоциированных с различными звеньями патогенеза БК в различных странах и популяциях. Это позволит не только повысить эффективность ранней диагностики и прогноза риска развития болезни Крона, но и выявить средовые факторы, влияющие на клиническую реализацию генетических факторов, что является предпосылкой для разработки патогенетически обоснованных лечебно-профилактических и диагностических мероприятий с учетом популяционных и региональных особенностей.

Ключевые слова: болезнь Крона, полиморфизмы гена NOD2, популяционные особенности, клиническая реализация.

Key points. It is established that there are significant differences in prevalence and clinical manifestations of R702W, G908R and 3020insC polymorphisms of NOD2 gene associated to CD in different countries, as well as in different regions of the same country and in representatives of different ethnic groups enhabiting different regions. Some populations are characterized by high prevalence of the above-mentioned polymorphisms in the absence of CD association, the others are characterized by low prevalence while the association to CD is present, in the third the absence of associations to the Crohn's disease risk is combined to integration of polymorphisms to specific features of the course of disease, treatment efficacy and surgery rate.

Conclusion. According to literature data analysis it is possible to conclude that there are clear population-related features of the prevalence, clinical and diagnostic role of NOD2 genetic polymorphism associated to Crohn's disease that requires development of the international data bank of all genetic nucleotide polymorphisms associated to various stages of CD pathogenesis in different countries and populations. It will allow not only to increase efficacy of early diagnosis and the CD risk prognosis, but to define environmental factors affecting clinical utilization of genetic factors that is a premise for development of pathogenic justified management algorithm encompassing both population-based and regional factors.

Key words: Crohn's disease, NOD2 gene polymorphisms, population features, clinical implementation.

Для цитирования: Кузнецова Д.А., Мерзляков М.В., Вавин Г.В., Разумов А.С., Эмануэль В.Л. Популяционные особенности распространенности и клинко-диагностической значимости полиморфизмов гена NOD2, ассоциированных с болезнью Крона. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):116-123

For citation: Kuznetsova D.A., Merzlyakov M.V., Vavin G.V., Razumov A.S., Emanuel V.L. Population features of prevalence and clinical-diagnostic role of NOD2 gene polymorphisms associated with Crohn's disease. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):116-123

Роль генетических факторов в развитии практически всех мультифакторных заболеваний в настоящее время не подлежит сомнению [1]. Одним из таких заболеваний является *болезнь Крона* (БК), любой вариант патогенеза которой клинически реализуется только при наличии определенных сочетаний генетических и средовых факторов. При этом популяционные и индивидуально-генетические факторы могут определять различную клинко-диагностическую и прогностическую значимость у представителей различных популяций [2–4].

Известно более 140 генов, нуклеотидные полиморфизмы которых прямо или косвенно связаны с различными звеньями патогенеза БК. В частности, полиморфизмы генов NOD2, TLR2, TLR4,

TLR9, CARD9 ассоциированы с нарушениями врожденного иммунитета [5–9], полиморфизмы генов TNF- α , TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL-10, IL-4, MST1, IL-18RAP, TGFB1 — с нарушениями вторичного иммунного ответа [9–14], полиморфизмы генов IL-23R, STAT3, JAK2, IL-12B — с нарушениями дифференцировки Th17-лимфоцитов [15–18], полиморфизмы генов DEFB1, TFF1-3, MUC2, MUC3, MUC4 — с нарушениями слизистого и эпителиального барьеров кишечника [19–22], полиморфизмы генов ATG16L1, IRGM, CALCOCO2/NDP52 — с нарушениями аутофагии [23, 24].

Наиболее изученными являются полиморфизмы, ассоциированные с нарушениями врожденного иммунитета, среди которых, по мнению боль-

шинства отечественных и зарубежных исследователей, самой большой клинико-диагностической и прогностической значимостью обладают полиморфизмы гена NOD2. Другое часто встречающееся название этого гена — CARD15.

Наличие двух названий обусловлено особенностями строения кодируемого геном белка, который содержит *нуклеотидсвязывающий домен* (NOD2) и *каспазоактивирующий домен* (CARD15) [25]. Белок, кодируемый этим геном, обозначаемый часто как рецептор NOD2, экспрессируется на моноцитах, гранулоцитах, дендритных клетках, в меньшей степени на Т-лимфоцитах, эпителиальных клетках кишечника, клетках Панета, а также на кератиноцитах, эпителиоцитах респираторного тракта и эндотелиоцитах [26–28]. Этот рецептор участвует в распознавании и связывании *мурамилдипептидов* (MDP) и *пептидогликанов* (PDG) бактериальной стенки, в результате чего в цитоплазме происходит активация *ядерного фактора транскрипции карпа В* (NF-κB — nuclear transcriptional factor kappa B), который является политропным регулятором многих воспалительных и иммунологических реакций [29–32]. Будучи активированным, NF-κB перемещается из цитоплазмы в ядро, где стимулирует транскрипцию генов интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, *фактора некроза опухоли альфа* (TNF-α) и молекул адгезии лейкоцитов ELAM, тем самым обеспечивая запуск и непрерывное течение воспалительного процесса [32].

Ассоциацию полиморфизмов гена NOD2 с болезнью Крона впервые установили в 2001 г. независимо друг от друга две группы исследователей из Мичиганского университета и Парижского центра изучения человеческого полиморфизма Жана Доссе [5, 6]. На настоящий момент выявлено более 60 полиморфизмов этого гена. Самыми значимыми при развитии БК считаются полиморфизмы, в результате которых происходит замена аргинина на триптофан в 702 положении белка — R702W (C2104T, rs2066844), замена глицина на аргинин в 908 положении — G908R (G2722C, rs2066845) и синтез укороченного на 33 аминокислотных остатка белка вследствие вставки цитидилового нуклеотида в положение 3020 гена (3020insC, rs5743293), что приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона [33].

При наличии указанных полиморфизмов значительно снижается функциональная активность белка NOD2 в распознавании бактериальных MDP и PDG, в результате не происходит должной активации NF-κB, что, в свою очередь, приводит к снижению резистентности кишечной стенки к облигатной и условно-патогенной микрофлоре, снижению внутриклеточной бактерицидности и развитию хронической внутриклеточной инфекции [31, 34, 35]. Определенные сочетания этих

полиморфизмов с популяционными и индивидуально-средовыми факторами или с другими генетическими факторами, например с генетическими дефектами аутофагии (полиморфизм T300A гена ATG16L1), способствуют ранней клинической реализации болезни Крона с тяжелыми осложнениями, неэффективностью медикаментозной терапии и необходимостью хирургического вмешательства [36–38].

Риск развития БК увеличивается при наличии любого из полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC у гетерозиготных носителей в 2–4 раза, а у гомозиготных и гетерозиготных носителей нескольких полиморфизмов — в 15–40 раз [39]. Более того, установлена ассоциация этих полиморфизмов не только с риском развития БК, но и с особенностями ее клинического течения, эффективностью терапии, а также необходимостью и эффективностью оперативного лечения [33, 40–46]. Было показано, что полиморфизм R702W взаимосвязан с терминальным илеитом, который при наличии полиморфизма G908R имеет стриктурирующий вариант течения и требует хирургического вмешательства, полиморфизм 3020insC ассоциирован с самым агрессивным вариантом клинического течения БК, с острым началом заболевания в молодом возрасте, локализацией воспалительного процесса в подвздошной кишке или подвздошной кишке в сочетании с толстой кишкой, развитием стенозов, пенетраций, ранней необходимостью хирургического лечения и высокой частотой рецидивов [47–51].

Вместе с тем оценка прогностической значимости полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC при лечении болезни Крона оказалась не столь однозначной. В частности, не выявлены ассоциации носительства аллелей 702W, 908R и 3020insC с эффективностью терапии инфликсимабом [52], но в то же время установлено, что эти аллели являются предикторами развития гормональной резистентности [53].

Примечательно, что носительство полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC взаимосвязано еще с одним воспалительным заболеванием кишечника, а именно с более агрессивным течением *язвенного колита* (ЯК), необходимостью проведения при этом гормонотерапии и колэктомии [54].

Таким образом, к сегодняшнему дню, казалось бы, имеются многочисленные и убедительные данные об ассоциации полиморфизмов гена NOD2 с риском развития и особенностями клинического течения БК и, более того, с другими воспалительными заболеваниями кишечника, что подразумевает их клинико-диагностическую и прогностическую значимость. Следовательно, очевидна необходимость незамедлительного внедрения в клиническую практику современных методов выявления рассматриваемых полиморфизмов, так как диагностика БК до сих пор остается запоздалой.

Имеются также сведения, что в некоторых популяциях 60–70% пациентов с БК не имеют ни одного из полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2, а 2% лиц являются носителями этих полиморфизмов при полном отсутствии признаков БК [33, 39, 55–57]. С одной стороны, это может быть обусловлено другими патогенетическими вариантами БК в указанных популяциях, ассоциированными с другими генетическими факторами. С другой стороны, отсутствие клинической реализации полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 может быть связано с отсутствием определенных популяционных или индивидуально-средовых факторов, требуемых для этой реализации [5, 6]. Исходя из сказанного, представляется необходимым выявление особенностей распространенности полиморфизмов, ассоциированных с заболеваниями, в различных популяциях (этнических, географических и т. д.), что дает возможность оптимизировать клинико-диагностические мероприятия. В настоящее время эта необходимость осознана большинством исследователей, в результате чего довольно успешно идет процесс первоначального накопления информации, что позволяет сделать определенные обобщения.

Популяционные особенности распространенности полиморфизмов гена NOD2

Установлено, что распространенность полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 среди жителей Европы имеет значительные региональные особенности [58, 59]. Наиболее высокая частота данных полиморфизмов характерна для жителей Центральной и Южной Европы. В Германии частота аллелей 702W, 908R и 3020insC у здоровых лиц составляет 3,6; 2,1 и 2,1% соответственно [47]. Также обнаружено, что особенности распространенности этих полиморфизмов определяются не только географическими факторами, но и популяционными. В частности, у представителей кавказской популяции, проживающих в 16 различных регионах Европы, Северной Америки и Австралии, самая низкая частота аллелей 702W, 908R и 3020insC выявлена в Австралии и Финляндии (3,6; 0,8 и 1,8% соответственно), а высокая — в Бельгии и Канаде (4,9; 1,6 и 2,9%) [60]. При этом наибольшая распространенность характерна для аллеля 702W, а наименьшая — для аллеля 908R.

В Новой Зеландии структура частот аллелей 702W, 908R и 3020insC имеет несколько иной характер — 2,4; 5,1; 0,8%, схожий с таковым в популяциях Шотландии, Австралии, Ирландии и Великобритании [61] и отличающийся от швейцарской и итальянской популяций — 0,7; 0; 1,7 и 5,9; 1,4; 2,3% соответственно [62, 63]. Эти данные свидетельствуют о том, что в разных попу-

ляциях преобладают различные аллели гена NOD2 — в одних преобладающим является аллель 702W (в большинстве европейских, американских и др.), в других — аллель 908R (Новая Зеландия), а в третьих — 3020insC (например, швейцарская популяция). С учетом этого некоторыми исследователями были предприняты попытки определить отдельные аллели или суммарную частоту различных наиболее значимых для данных популяций аллелей гена NOD2. Например, суммарная частота аллелей 908R и 3020insC в польской популяции составила 10,8%, так же как и в популяциях Боснии и Герцеговины — 10% [64]. Среди популяции Северо-западного региона России частоты аллелей 702W и 3020insC оказались равными — по 3,6% [65]. Для турецкой популяции «региона Черного моря» для аллеля 3020insC этот показатель составил 4% [66].

Имеются единичные данные, позволяющие выявить особенности распространенности полиморфизмов гена NOD2 среди взрослых и детей. Среди взрослых Московской области (16–78 лет) частоты аллелей 702W, 908R и 3020insC составили 0; 0,9 и 3,7% соответственно [67], тогда как выявляемость аллеля R702W среди детей (возраст от 2 месяцев до 17 лет) составила 3,17%, аллеля 3020insC — 5,95% [68], что существенно отличалось от этих показателей у взрослых. Вполне возможно, что это обусловлено быстро протекающими миграционными и демографическими процессами, которые необходимо учитывать при долгосрочном планировании здравоохранения на федеральном и региональном уровнях.

Популяционные особенности клинико-диагностической значимости полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 при болезни Крона

Установлено наличие ассоциации полиморфизмов G908R и 3020insC с БК в польской популяции — суммарная частота аллелей 908R и 3020insC у пациентов в 3 раза превышала таковую в контрольной группе (33,7 и 10,8% соответственно), тогда как для популяций Боснии и Герцеговины такая ассоциация не найдена [64].

В Германии у пациентов с БК частоты аллелей 702W, 908R и 3020insC (7,2; 4,2; 12,2% соответственно) были в 2–3 и более раз выше, чем у пациентов с ЯК и представителей контрольной группы (2,1; 2,1; 4,3 и 3,6; 2,1; 2,1% соответственно) [47]. Наибольшая клинико-диагностическая значимость в этой популяции характерна для аллеля 3020insC, частота которого у пациентов с БК была в 6 раз выше по сравнению с контролем.

Установлена ассоциация полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 с риском развития БК для жителей Новой Зеландии, особенно полиморфизма 3020insC, частота которого

среди пациентов с БК была в 10 раз больше, чем в контрольной группе (8,1 и 0,8% соответственно; отношение шансов 10,91). Схожие результаты характерны в целом для популяций Шотландии, Австралии, Ирландии и Великобритании [61]. Вместе с тем в швейцарской популяции связь с БК показана только для полиморфизмов R702W, G908R (частоты аллелей 702W и 908R составляют 4,5; 2,0 и 0,7; 0% соответственно у пациентов с БК и в контроле), тогда как ассоциация полиморфизма 3020insC с БК для представителей этой популяции не выявлена (частота аллеля 3020insC у больных и в контрольной группе была 2,0 и 1,7% соответственно) [3].

В итальянской популяции частоты аллелей 702W, 908R и 3020insC у пациентов с БК (9,0; 4,3; 6,3% соответственно) также были значительно выше, чем в контроле (5,9; 1,4; 2,3%), что было характерно и для больных ЯК за исключением аллеля 3020insC (10,9; 2,7; 0,5% соответственно) [63].

В Испании по крайней мере один из полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC имели 52 из 170 пациентов с болезнью Крона (30,5%), что позволило авторам рассматривать указанные полиморфизмы как независимые прогностические критерии необходимости раннего и повторного проведения оперативных вмешательств [41].

Показана значимость аллелей 702W, 908R и 3020insC в развитии БК для московской популяции, где их частоты были существенно выше у больных с болезнью Крона в сравнении с контрольной группой (2,5; 14; 26 и 0; 0,9 и 3,7% соответственно) [67]. При этом обнаружено, что риск индивидуума заболеть БК при наличии полиморфизма 3020insC возрастает в 4,5 раза, G908R — в 6 раз, R702W — в 14 раз.

П.В. Шумилов оценил значимость полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 в развитии БК среди детей Московской области [68]. Автором установлено, что частота аллеля 908R при БК и ЯК в исследуемых и контрольной выборках не имеет статистически значимых отличий. Однако выявляемость аллеля 702W у пациентов с БК составила 8,52%, при ЯК — 3,7%, в контрольной группе — 3,17%, что свидетельствует об ассоциации полиморфизма R702W с БК. Частота аллеля 3020insC среди больных БК достигала 14,8%, при ЯК — 3,7%, в контрольной группе — 5,6%. При этом гомозиготы по данному аллелю были выявлены только среди больных и отсутствовали в контрольной группе. Риск возникновения БК возрастал (до 12,5 раза) при сочетании двух и более полиморфизмов. Также было показано, что у детей генетические факторы в развитии болезни являются ведущими и определяют степень активности иммуновоспалительных реакций, клинических проявлений и прогрессирования патологического процесса.

Н.В. Семенов продемонстрировал связь полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC с риском развития болезни Крона в популяции Санкт-Петербурга и Ленинградской области, где их аллельная частота у пациентов составила 6,2, 8,25 и 17,5% соответственно [69]. Автор установил, что наличие полиморфизма 3020insC увеличивает риск развития болезни Крона среди популяции Санкт-Петербурга в 1,6 раза и ассоциировано со стриктурирующей формой БК.

Вместе с тем имеются работы, в которых не найдена корреляция между частотой аллелей 702W, G908R и 3020insC гена NOD2 и заболеваемостью БК. Например, для Европы в целом было показано наличие градиента север-юг заболеваемости БК, между тем как для частот аллелей гена NOD2 такой градиент не выявлен [58, 59].

Среди кавказской популяции частота аллеля 3020insC была сопоставима с БК как у еврейских (7,3%), так и нееврейских (8,4%) пациентов, в то время как частота аллеля 908R была значительно выше только среди еврейских пациентов (10,2 и 4,3% соответственно) [70].

В популяции Северо-западного региона России не подтвердилась ассоциация полиморфизма G908R с БК и язвенным колитом, тогда как распространенность аллеля 3020insC среди пациентов с БК была, как и в европейских популяциях, выше (в среднем в 2,5 раза) по сравнению с контролем (9,1 и 3,6% соответственно). Однако частота аллеля 702W оказалась достоверно ниже и среди пациентов с БК, и среди пациентов с ЯК (0,5 и 0,7% соответственно) по сравнению с контрольной группой (3,6%) [65]. Автор считает, что это может указывать на протективные свойства названного аллеля в развитии БК и язвенного колита, но необходимо уточнить: только для данной популяции, или для всех носителей этого аллеля независимо от популяционной принадлежности. Например, для популяции северного Алжира показано, что «полиморфизмы R702W, G908R и 3020insC гена NOD2 имеют существенную ассоциацию с БК, но не достигают статистической значимости, что может быть связано с отсутствием у носителей этих аллелей воздействия факторов окружающей среды, приводящих к развитию болезни» [71].

Распространенность полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC в группах афроамериканских и испаноязычных пациентов с болезнью Крона также оказалась намного ниже по сравнению с пациентами кавказской популяции [72]. Не выявлена ассоциация этих полиморфизмов с БК у японского и корейского населения [56], среди популяций Китая, Малайзии, Индии и Туниса [57, 73–75]. Вместе с тем в указанных популяциях была найдена ассоциация риска развития болезни Крона с другими полиморфизмами гена NOD2, например в китайской популяции —

с полиморфизмом P268S [76], в Малайзии — с полиморфизмами SNP5, JW1 [74].

Поиск взаимосвязи других полиморфизмов гена NOD2 (в частности, rs2067085, rs2066842, rs2066843, rs1861759, rs2111235 и др.) с болезнью Крона в Индии показал ее отсутствие, но выявил слабую ассоциацию с язвенным колитом [77].

В некоторых других популяциях при отсутствии связи полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC с риском развития БК были обнаружены их ассоциации с особенностями клинического течения болезни. Так, отсутствие ассоциации полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC с БК установлено для популяции Западной Турции [78], однако для другого региона страны — «региона Черного моря» выявлена ассоциация полиморфизма 3020insC как с болезнью Крона, так и с язвенным колитом (частота аллеля — 38,8 и 25,5% соответственно; в контрольной группе — 4%) [66], а в Марокко полиморфизм 3020insC ассоциирован со стриктурирующим вариантом течения БК [50].

Заключение

Таким образом, на основании анализа данных литературы можно сделать вывод, что имеются четко выраженные популяционные и этно-географические особенности распространенности полиморфизмов R702W, G908R и 3020insC гена NOD2, ассоциированных с болезнью Крона. Это существенно осложняет оценку их клинико-диагностической и прогностической значимости и предопределяет необходимость создания международного банка данных о распространенности нуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с различными звеньями патогенеза болезни Крона, в различных странах и популяциях. Решение указанной задачи позволит не только повысить эффективность ранней диагностики и прогноза риска развития болезни Крона, но и выявить средовые факторы, влияющие на клиническую реализацию генетических факторов, что является предпосылкой для разработки патогенетически обоснованных лечебно-профилактических и диагностических мероприятий с учетом популяционных, региональных и индивидуальных особенностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н-Л; 2009. 528 с. [Baranov V.S. Genetic passport - the basis of individual and predictive medicine. St. Petersburg: N-L; 2009. 528 p.]
2. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2007; 448(7152):427-34.
3. Валу́йских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. и др. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2008; 18(6):68-74. [Valuyskikh Ye.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A., et al. Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases. Ros zhurn gastroenterol hepatol koloproktol 2008; 18(6): 68-74].
4. Ananthakrishnan A.N. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 12(4):205-17.
5. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H., et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411(6837):599-603.
6. Ogura Y., Bonen D. K., Inohara N., et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411(6837):603-6.
7. Török H.P., Glas J., Tonenchi L., et al. Crohn's disease is associated with a toll-like receptor-9 polymorphism. Gastroenterology 2004; 127(1):365-6.
8. Cheng Y., Zhu Y., Huang X., et al. Association between TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and the susceptibility to inflammatory bowel disease: A meta-analysis. PLoS One 2015; 10(5): e0126803.
9. Zhernakova A., Festen E.M., Franke L., et al. Genetic analysis of innate immunity in Crohn's disease and ulcerative colitis identifies two susceptibility loci harboring CARD9 and IL18RAP. Am J Hum Genet 2008; 82(5):1202-10.
10. Han Z., Li C., Han S., et al. Meta-analysis: polymorphisms in TNF-alpha gene promoter and Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32:159-70.
11. Franke A., McGovern D.P., Barrett J.C., et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. Nat Genet 2010; 42(12):1118-25.
12. Waschke K.A., Villani A.C., Vermeire S., et al. Tumor necrosis factor receptor gene polymorphisms in Crohn's disease: association with clinical phenotypes. Am J Gastroenterol 2005; 100(5):1126-33.
13. Almeida N.P., Santana G.O., Almeida T.C., et al. Polymorphisms of the cytokine genes TGFB1 and IL10 in a mixed-race population with Crohn's disease. BMC Res Notes 2013; 6:387.
14. Glocker E.O., Kotlarz D., Klein C., et al. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. Ann N Y Acad Sci 2011; 1246:102-7.
15. Naser S.A., Arce M., Khaja A., et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. World J Gastroenterol 2012; 18(5):412-24.
16. Wang Z., Xu B., Zhang H., et al. Association between STAT3 gene polymorphisms and Crohn's disease susceptibility: a case-control study in a Chinese Han population. Diagn Pathol 2014; 9:104.
17. Zhang J.X., Song J., Wang J., et al. JAK2 rs10758669 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. Inflammation 2014; 37(3):793-800.
18. Ferguson L.R., Han D.Y., Fraser A.G., et al. IL23R and IL12B SNPs and haplotypes strongly associate with Crohn's disease risk in a New Zealand population. Gastroenterol Res Pract 2010; 2010:539461.

19. Kocsis A.K., Lakatos P.L., Somogyvári F., et al. Association of beta-defensin1 single nucleotide polymorphisms with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(3):299-307.
20. Ramasundara M., Leach S.T., Lemberg D.A., et al. Defensins and inflammation: The role of defensins in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(2):202-8.
21. Aamann L., Vestergaard E.M., Grønbaek H. Trefoil factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(12):3223-30.
22. Dorofeyev A.E., Vasilenko I.V., Rassokhina O.A., et al. Mucosal barrier in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013:431231.
23. Henderson P., Stevens C. The role of autophagy in Crohn's disease. *Cells* 2012; 1(3):492-519.
24. Till A., Lipinski S., Ellinghaus D., et al. Autophagy receptor CALCOCO2/NDP52 takes center stage in Crohn's disease. *Autophagy* 2013; 9(8):1256-7.
25. McGovern D.P., van Heel D.A., Ahmad T., et al. NOD2 (CARD15), the first susceptibility gene for Crohn's disease. *Gut* 2001; 49:752-4.
26. Gutierrez O., Pipaon C., Inohara N., et al. Induction of Nod2 in myelomonocytic and intestinal epithelial cells via nuclear factor-kappa B activation. *J Biol Chem* 2002; 277(44):41701-5.
27. Lala S., Ogura Y., Osborne C., et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003; 125(1):47-57.
28. Wilmanski J.M., Petnicki-Ocwieja T., Kobayashi K.S. NLR proteins: integral members of innate immunity and mediators of inflammatory diseases. *J Leukoc Biol* 2008; 83(1):13-30.
29. Inohara N., Chamaillard M., McDonald C., et al. NOD-LRR proteins: Role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem* 2005; 74:355-83.
30. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J., et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003; 278(11):8869-72.
31. Hisamatsu T., Suzuki M., Reinecker H.C., et al. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124:993-1000.
32. Baeuerle P., Henkle T. Function and activation of NF-kB in immune system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:141-79.
33. Ahmad T., Armuzzi A., Bunce M., et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122(4):854-66.
34. Maeda S., Hsu L.C., Liu H., et al. NOD2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kB activity and IL-1beta processing. *Science*, 2005; 307(5710):734-8.
35. Rogler G. The effects of NOD2/CARD15 mutations on the function of the intestinal barrier. *J Crohns Colitis* 2007; 1(2):53-60.
36. Kabi A., Nickerson K.P., Homer C.R., et al. Digesting the genetics of inflammatory bowel disease — insights from studies of autophagy risk genes. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(4):782-92.
37. Müzes G., Tulassay Z., Sipos F. Interplay of autophagy and innate immunity in Crohn's disease: A key immunobiologic feature. *World J Gastroenterol* 2013; 19(28):4447-54.
38. Salem M., Nielsen O.H., Nys K., et al. Impact of T300A variant of ATG16L1 on antibacterial response, risk of culture positive infections, and clinical course of Crohn's disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6:e122.
39. Economou M., Trikalinos T.A., Loizou K.T., et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12):2393-404.
40. Adler J., Rangwala S.C., Dwamena B.A., et al. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4):699-712.
41. Alvarez-Lobos M., Arostegui J.I., Sans M., et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 242(5):693-700.
42. Hampe J., Grebe J., Nikolaus S., et al. Association of NOD2 (CARD15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002; 359(9318):1661-5.
43. Lacher M., Helmbrecht J., Schroeppf S., et al. NOD2 mutations predict the risk for surgery in pediatric-onset Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 2010; 45(8):1591-7.
44. Lesage S., Zouali H., Cézard J.P., et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70(4):845-57.
45. Nasir B.F., Griffiths L.R., Nasir A., et al. An envirogenomic signature is associated with risk of IBD-related surgery in a population-based Crohn's disease cohort. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(9):1643-50.
46. Solon J.G., Burke J.P., Walsh S.R., et al. The effect of NOD2 polymorphism on postsurgical recurrence in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of available literature. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(5):1099-105.
47. Büning C., Genschel J., Bühner S., et al. Mutations in the NOD2/CARD15 gene in Crohn's disease are associated with ileocecal resection and are a risk factor for reoperation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(10):1073-8.
48. Marrakchi R., Bougatef K., Moussa A., et al. 3020insC insertion in NOD2/CARD15 gene, a prevalent variant associated with anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and ileal location of Crohn's disease in Tunisian population. *Inflamm Res* 2009; 58(4):218-23.
49. Nasir B.F., Griffiths L.R., Nasir A., et al. Perianal disease combined with NOD2 genotype predicts need for IBD-related surgery in Crohn's disease patients from a population-based cohort. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(3):242-5.
50. Serbati N., Badre W., Diakite B., et al. NOD2/CARD15 gene influences disease behaviour but not IBD susceptibility in a Moroccan population. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25 (Suppl. 1):122-8.
51. Van Heel D.A., Fisher S.A., Kirby A., et al. Inflammatory bowel disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs. *Hum Mol Genet* 2004; 13(7):763-70.
52. Vermeire S., Louis E., Rutgeerts P., et al. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123(1):106-11.
53. Niess J.H., Klaus J., Stephani J., et al. NOD2 polymorphism predicts response to treatment in Crohn's disease — first steps to a personalized therapy. *Dig Dis Sci* 2012; 57(4):879-86.
54. Freire P., Cardoso R., Figueiredo P., et al. NOD2 gene mutations in ulcerative colitis: useless or misunderstood? *Int J Colorectal Dis* 2014; 29(6):653-61.
55. Croucher P.J., Mascheretti S., Hampe J., et al. Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD15 mutations in two ethnically divergent populations. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11(1):6-16.
56. Inoue N., Tamura K., Kinouchi Y., et al. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123(1):86-91.
57. Mahurkar S., Banerjee R., Rani V.S., et al. Common variants in NOD2 and IL23R are not associated with inflammatory bowel disease in Indians. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(4):694-9.
58. Arnott I.D., Nimmo E.R., Drummond H.E., et al. NOD2/CARD15, TLR4 and CD14 mutations in Scottish and Irish Crohn's disease patients: evidence for genetic heterogeneity within Europe? *Genes Immun* 2004; 5(5):417-25.
59. Vind I., Vieira A., Hougs L., et al. NOD2/CARD15 gene polymorphisms in Crohn's disease: a genotype-phenotype analysis in Danish and Portuguese patients and controls. *Digestion* 2005; 72(2-3):156-63.
60. Hugot J.P., Zaccaria I., Cavanaugh J., et al. Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in Caucasian healthy people. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(6):1259-67.

61. *Leung E., Hong J., Fraser A.G., et al.* Polymorphisms of CARD15/NOD2 and CD14 genes in New Zealand Crohn's disease patients. *Immunol Cell Biol* 2005; 83(5):498-503.
62. *Törkqvist L., Noble C.L., Lördal M., et al.* Contribution of CARD15 variants in determining susceptibility to Crohn's disease in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(6):700-5.
63. *Giachino D., van Duist M.M., Regazzoni S., et al.* Analysis of the CARD15 variants R702W, G908R and L1007fs in Italian IBD patients. *Eur J Hum Genet* 2004; 12(3):206-12.
64. *Salkic N.N., Adler G., Zawada I., et al.* NOD2/CARD15 mutations in Polish and Bosnian populations with and without Crohn's disease: prevalence and genotype-phenotype analysis. *Bosn J Basic Med Sci* 2015; 15(2):67-72.
65. *Насыхова Ю.А.* Молекулярно-генетические аспекты развития воспалительных заболеваний кишечника: болезни Крона и язвенного колита. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб, 2012. 18 с. [*Nasykhova Yu.A.* Molecular genetic aspects of inflammatory bowel diseases development: Crohn's diseases and ulcerative colitis. Author's abstract, Cand. Sc. (Biology) thesis. SPb, 2012. 18 p.]
66. *Gok I., Ucar F., Ozgur O., et al.* CARD15 gene 3020insC mutation with inflammatory bowel diseases patients in the black sea region of Turkey. *Maced J Medical Sci* 2014; 7(2):215-8.
67. *Степанова Е.В.* Клинико-генетические аспекты болезни Крона. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2009. 25 с. [*Stepanova Ye.V.* Clinical and genetic aspects of Crohn's disease. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2009. 25 p.]
68. *Шумилов П.В.* Патогенетические факторы развития и течения болезни Крона и неспецифического язвенного колита у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 50 с. [*Shumilov P.V.* Pathogenic factors in development and progression of Crohn's disease and ulcerative colitis in peditrics. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2010. 50 p.]
69. *Семенов Н.В.* Клинико-генетические критерии прогноза различных вариантов течения болезни Крона. Автореф. ... канд. мед. наук. СПб, 2009. 21 с. [*Semenov N.V.* Clinical and genetic criteria of prognosis Crohn's disease variants. Author's abstract, MD degree thesis. SPb, 2009. 21 p.]
70. *Bonen D.K., Nicolae D.L., Moran T., et al.* Racial differences in NOD2 variation: characterization of NOD2 in African- Americans with Crohn's disease [Abstract]. *Gastroenterology* 2002; 122(4): A29-A29.
71. *Boukercha A., Mesbah-Amroun H., Bouzidi A., et al.* NOD2 /CARD15 gene mutations in North Algerian patients with inflammatory bowel disease, *World J Gastroenterol* 2015; 21(25):7786-94.
72. *Cavanaugh J.* NOD2: ethnic and geographic differences. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23):3673-7.
73. *Guo Q.S., Xia B., Jiang Y., et al.* NOD23020insC frameshift mutation is not associated with inflammatory bowel disease in Chinese patients of Han nationality. *World J Gastroenterol* 2004; 10(7):1069-71.
74. *Chua K.H., Hilmi I., Ng C.C., et al.* Identification of NOD2/CARD15 mutations in Malaysian patients with Crohn's disease. *J Dig Dis* 2009; 10(2):124-30.
75. *Zouiten-Mekki L., Zaouali H., Boubaker J., et al.* NOD2 in a Tunisian population with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50(1):130-5.
76. *Long W.Y., Chen L., Zhang C.L., et al.* Association between NOD2/CARD15 gene polymorphisms and Crohn's disease in Chinese Zhuang patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20(16):4737-44.
77. *Pugazhendhi S., Santhanam S., Venkataraman J., et al.* NOD2 gene mutations associate weakly with ulcerative colitis but not with Crohn's disease in Indian patients with inflammatory bowel disease. *Gene* 2013; 512(2):309-13.
78. *Tekin F., Berdeli A., Ozutemiz O., et al.* Evaluation of the association of NOD2/CARD15 gene polymorphisms with clinical course of Turkish Crohn's disease patients. *Int J Med Medical Sci* 2009; (5):211-4.

Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра

А.А. Шептулин, А.А. Курбатова

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

New Rome-IV criteria of the functional dyspepsia (review)

A.A. Sheptulin, A.A. Kurbatova

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, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Провести анализ изменений, внесенных в Римские критерии функциональной диспепсии (ФД) IV пересмотра по сравнению с предшествующими критериями.

Основные положения. Определение ФД и ее основных вариантов — *постпрандиального дистресс-синдрома* (ПДС) и *синдрома боли в эпигастрии* (СБЭ) в новых критериях не претерпело больших изменений по сравнению с предыдущими. Показано частое сочетание ПДС и СБЭ между собой, с такими симптомами, как тошнота и отрыжка, и рядом других заболеваний: гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом раздраженного кишечника. Диагноз ФД, по-прежнему, рекомендовано ставить, ориентируясь на соответствие жалоб больного Римским критериям и отсутствие симптомов тревоги. Основное место в лечении ПДС занимают прокинетики, в терапии СБЭ — антисекреторные препараты.

Заключение. Римские критерии ФД IV пересмотра имеют определенные преимущества по сравнению с предыдущими критериями, но в то же время сохраняют существенные недостатки.

Aim of review. To analyze the changes in the IV revision of Rome criteria of the *functional dyspepsia* (FD) in comparison to existing criteria.

Key points. The definition of FD and its main variants — *postprandial distress syndrome* (PDS) and *epigastric pain syndrome* (EPS) in new criteria did not undergo major changes in comparison to previous edition. Frequent combination of PDS and EPS both with each other, with such symptoms as nausea and belching and some other diseases as gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome was demonstrated. It is, still, recommended to make the diagnosis of FD, being guided both by compliance of patients symptoms to Rome criteria and the absence of alarm symptoms. The major place in the treatment of PDS is occupied by prokinetics, in EPS treatment — by antisecretory medications.

Conclusion. The fourth revision of Rome criteria of FD have certain advantages in comparison to the previous criteria, but at the same time preserve essential shortcomings.

Key words: Rome-IV criteria, functional dyspepsia, definition, pathophysiology, diagnosis, treatment.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — 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: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Kurbatova Anastasia A. — MD, assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Получено: 20.05.16

Received: 20.05.16

Ключевые слова: Римские критерии IV пересмотра, функциональная диспепсия, дефиниция, патофизиология, диагностика, лечение.

Для цитирования: Шептулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):124-128

For citation: Sheptulin A.A., Kurbatova A.A. A.A. New Rome-IV criteria of the functional dyspepsia. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):124-128

С 22 по 24 мая 2016 г. в Сан Диего проходила очередная Американская неделя гастроэнтерологии. Одним из главных событий этого крупного научного форума стало представление новых Римских критериев функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, которые теперь рекомендовано именовать *расстройствами взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом* (disorders of gut-brain interaction) [2]. Новые Римские критерии данных расстройств заслуживают самой тщательной оценки. В предлагаемом обзоре будет дан анализ Римских критериев IV пересмотра, касающихся *функциональной диспепсии* (ФД). Они были представлены в устных докладах Американской гастроэнтерологической недели и опубликованы в специальном выпуске журнала «Gastroenterology» [7].

Как известно, Римские критерии III (2006) предусматривали разделение синдрома диспепсии на два варианта: органическую (при язвенной болезни, опухолях желудка и т. д.) и функциональную, что можно было считать вполне логичным [9]. В Римских критериях IV термин «органическая» заменен прилагательным «*вторичная*». Этот термин менее удачный, поскольку его напрашивающийся антипод («первичная») в новых критериях отсутствует. ФД страдает, по разным данным, 10–30% всего населения (чаще женщины) [4].

Перечень симптомов, входящих в **определение ФД** (чувство переполнения в подложечной области, раннее насыщение, боли и чувство жжения в эпигастрии) с обязательным указанием на отсутствие признаков органических заболеваний, необходимая продолжительность расстройств (последние 3 месяца при общей продолжительности 6 месяцев), основные клинические варианты ФД — *постпрандиальный дистресс-синдром* (ПДС) и *синдром боли в эпигастрии* (СБЭ) — остались в новой редакции такими же, как в Римских критериях III пересмотра. Но если в прежних критериях эпитет «причиняющее беспокойство» (bothersome) касался только чувства переполнения в подложечной области, то в новых критериях он уже отнесен ко всем жалобам.

Частота возникновения симптомов, входящих в СБЭ (боль и чувство жжения в эпигастрии), необходимая для постановки данного диагноза,

в новых критериях осталась прежней («по меньшей мере, 1 раз в неделю»), а прежняя частота возникновения симптомов, входящих в ПДС (чувство переполнения в подложечной области и раннее насыщение), требуемая для установления этого диагноза, обозначавшаяся прежде как «несколько раз в неделю», заменена на «более 3 раз в неделю».

При характеристике ФД в новых Римских критериях сделано уточнение, согласно которому симптомы ПДС всегда возникают после приема пищи, тогда как при СБЭ боли и чувство жжения в подложечной области могут появляться после еды, исчезать после приема пищи или отмечаться натощак. Подчеркнуто, что такие признаки, как персистирующая рвота, исчезновение клинических симптомов после опорожнения кишечника, боли в правом подреберье, не свойственны ФД.

Существенным следует считать и дополнение о том, что у больных ФД нередко наблюдаются такие симптомы, как изжога, отрыжка, тошнота, ощущение вздутия в эпигастрии. Раньше в соответствии с прежними Римскими критериями III пересмотра при выявлении, например, у больных с ПДС тошноты и отрыжки нужно было выстраивать следующие нагромождения: «Синдром функциональной диспепсии: постпрандиальный дистресс-синдром. Синдром неспецифической чрезмерной отрыжки. Синдром хронической идиопатической тошноты». Теперь же, согласно новым Римским критериям, врач вправе рассматривать тошноту и отрыжку как «возможные дополнительные признаки» (possible adjunctive features) ФД.

Важным для практикующего врача служит и указание на то, что разные варианты ФД (ПДС и СБЭ) могут сочетаться друг с другом, а также с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) и *синдромом раздраженного кишечника* (СРК).

Патогенез ФД, как подчеркивается в новых Римских критериях, является комплексным и включает ряд патофизиологических факторов.

К ним прежде всего относится *нарушение эвакуаторной функции желудка* (замедленное опорожнение у 25–35% больных и ускоренное менее чем у 5% пациентов с ФД). Выраженное замедление опорожнения, сопровождающееся рвотой

и потерей аппетита, характерно уже для гастропареза.

Расстройства аккомодации желудка (способности фундального отдела расслабляться после приема пищи) наблюдаются примерно у 1/3 пациентов с ФД (чаще при ее постинфекционном варианте).

У больных ФД часто выявляется *гиперчувствительность желудка и двенадцатиперстной кишки* к растяжению, а также по отношению к соляной кислоте и липидам.

В Римских критериях IV приводится и ряд новых патофизиологических факторов, которые отсутствовали в прежних критериях: перенесенные инфекции, воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки низкой степени активности, повышение ее проницаемости и увеличение содержания эозинофилов в указанной зоне (дуоденальная эозинофилия).

Известный специалист в области ФД N.J. Talley, выступая на Американской гастроэнтерологической неделе с проблемным докладом по рассматриваемой теме, примерно половину отведенного времени посвятил *дуоденальной эозинофилии*, назвав ее «новым заболеванием» и отметив, что с ней связаны 40% случаев ПДС и повышение риска последующего присоединения ГЭРБ [10]. Тем не менее, механизмы возникновения дуоденальной эозинофилии при ФД в его докладе остались не затронутыми и не была объяснена выявленная автором способность *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) снижать содержание эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

Значение *H. pylori* в развитии ФД оценивается в новых Римских критериях несколько противоречиво. С одной стороны, в разделе, посвященном патофизиологии ФД, эта инфекция рассматривается как возможная причина ФД, если успешная эрадикация ведет к стойкому исчезновению диспепсических жалоб. С другой стороны, в разделе, где обсуждаются принципы лечения ФД, указывается, что подобные случаи следует рассматривать в соответствии с положениями Киотского консенсуса, согласно которым в случае стойкого исчезновения диспепсических жалоб после эрадикации такие больные должны исключаться из группы ФД и расцениваться как пациенты, страдающие диспепсией, ассоциированной с *H. pylori* [8].

Постинфекционная ФД возникает у 10–20% больных, перенесших острую желудочно-кишечную инфекцию. К ее развитию предрасполагают генетические факторы и особенности самого инфекционного агента. При этом подчеркивается, что в отличие от постинфекционного варианта СРК постинфекционная ФД может иметь непродолжительное течение.

В ряду причин ФД заметное место отводится и *психосоциальным факторам*. К ним относятся

депрессия и повышенная тревога, невротические реакции, физическое и эмоциональное воздействие в детском возрасте, трудности преодоления стрессовых событий жизни.

К сожалению, столь важным для практикующих врачей вопросам **диагностики ФД** в Римских критериях IV посвящен скромный абзац, подкрепленный графической схемой, содержащей алгоритм диагностического поиска. Как и в прежних Римских критериях, диагноз ФД предлагается ставить, основываясь на оценке жалоб и истории развития заболевания, отсутствии «симптомов тревоги» и ятрогенных факторов (например, прием *нестероидных противовоспалительных препаратов* — НПВП), результатах тестирования на *H. pylori* и проведения эрадикационной терапии, особенно в странах с высокой частотой обнаружения среди населения этой инфекции (стратегия «test and treat»). Затем должна быть рассмотрена возможность проведения эмпирического лечения больных. При этом, по мнению N.J. Talley [11], применение пиктограмм — рисунков, «художественно» изображающих чувство переполнения в подложечной области («желудок, перетянутый ремнем») или же чувство жжения в эпигастрии («желудок, в котором полыхает пожар»), поможет больным правильно идентифицировать свои неприятные ощущения.

Что касается гастродуоденоскопии, то ее рекомендовано проводить всем пациентам, у которых выявляются «симптомы тревоги». Удивляет, что в случае отсутствия у таких больных изменений при гастродуоденоскопии они, согласно представленному алгоритму, попадают опять в группу... ФД (!), хотя, как известно, наличие «симптомов тревоги» априори исключает диагноз функционального расстройства и предполагает необходимость детального комплексного обследования, которое не ограничивается только эндоскопическим исследованием верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ФД подчеркивается неспецифичность ее клинических симптомов, которые могут встречаться при многих других заболеваниях (например, опухолях желудка, нередко протекающих на ранних стадиях без каких-либо «симптомов тревоги»), и обращается внимание на опасность серьезных диагностических ошибок при отказе от инструментальных методов исследования (в первую очередь, гастродуоденоскопии). При этом диагноз ФД считается диагнозом исключения, который может быть поставлен только после тщательного обследования больного [1].

Лечение ФД включает в себя прежде всего проведение общих мероприятий, таких как образование (education) и переубеждение (reassurance) больных, нормализация образа жизни, диети-

ческие рекомендации (частое, дробное питание с ограничением содержания жиров), отказ от кофе, курения, алкоголя и приема НПВП. В новых Римских критериях отмечается целесообразность данных мероприятий, но указывается на отсутствие систематических исследований их доказательности.

Проведение лекарственной терапии определяется вариантом течения ФД. При СБЭ в качестве препаратов первого выбора предлагаются *ИПП и H₂-блокаторы*, которые, по результатам контролируемых исследований, оказываются на 10–15% более эффективными по сравнению с плацебо. При этом подчеркивается, что применение ИПП не приносит успеха при ПДС.

При данном варианте ФД лечение рекомендовано начинать с назначения *прокинетики*. Однако делается оговорка, что выводы о большей эффективности этих препаратов по сравнению с плацебо были сделаны в исследованиях, в которых применялись цизаприд и домперидон (как известно, первый препарат уже снят с производства из-за возможного влияния на продолжительность интервала Q–T, а второй по той же причине сейчас существенно ограничен «в правах» и назначается лишь для симптоматического лечения тошноты на срок не более 7 дней). Как более безопасное лекарственное средство приведен комбинированный препарат итоприд (антагонист D₂-допаминовых рецепторов и ингибитор ацетилхолинэстеразы), уменьшающий чувство переполнения в подложечной области и устраняющий раннее насыщение. Что касается таких прокинетиков, как эритромицин, азитромицин, АВТ 229, то их применение при ФД, по мнению авторов, не показано в связи с «нефизиологичным ускорением опорожнения желудка».

Перспективным препаратом назван акотиамид (Z-338), который, будучи ингибитором ацетилхолинэстеразы, улучшает аккомодацию фундального отдела и опорожнение желудка и уменьшает выраженность симптомов ПДС. В качестве потенциально эффективных лекарственных средств для лечения нарушений аккомодации фундального отдела желудка приведены агонисты 5-HT_{1A} рецепторов тандоспирон и буспирон, агонист 5-HT_{1B/D} рецепторов суматриптан.

Новым следует считать появление в числе лекарственных средств, рекомендуемых в Римских критериях IV для лечения ФД, *препарата STW-5 (Иберогаст®)*. Это комбинированный растительный препарат, полученный путем спиртовой экстракции из 9 лекарственных трав. В его состав входят иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, Melissa лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая.

Интерес к указанному препарату в Германии возник в рамках концепции многоцелевой или

мультицелевой (multi-target) терапии, предполагающей вместо назначения нескольких средств, влияющих на отдельные звенья патогенеза данного заболевания, применение одного препарата, одновременно воздействующего на несколько звеньев [6].

Иберогаст® нормализует аккомодацию фундального отдела желудка, улучшает эвакуацию желудочного содержимого, уменьшает висцеральную гиперчувствительность, снижает секрецию соляной кислоты, оказывает гастропротективный эффект, улучшая желудочное слизеобразование. Проведенные клинические исследования и выполненные на основе их результатов мета-анализы свидетельствовали о высокой эффективности препарата у больных с ФД (особенно с ПДС) и его хорошей переносимости [3]. Целесообразность применения Иберогаста® определяется и частым сочетанием ФД с СРК, при котором его назначение нормализует также моторику кишечника и уменьшает выраженность болевых ощущений [6].

Возможности использования *психотропных средств*, часто назначаемых при лечении ФД в качестве препаратов второй линии, оцениваются в новых Римских критериях достаточно сдержанно. Несмотря на указание о их более высокой эффективности по сравнению с плацебо, отмечается, что большинство исследований включали малое число пациентов и были не очень высокого качества. Недавно опубликованные результаты крупного многоцентрового исследования, в котором принимали участие известные специалисты по лечению ФД (в том числе разработчики новых Римских критериев), показали, что амитриптилин в небольших дозах несколько более эффективен при лечении СБЭ по сравнению с плацебо, тогда как ингибитор обратного захвата серотонина эсциталопрам не влияет на опорожнение желудка и не дает эффекта ни при ПДС, ни при СБЭ.

Психотерапевтические методы, применяемые обычно у больных, резистентных к другим способам лечения, хотя и оказались результативными в контролируемых исследованиях, также не были доказательными из-за малого числа наблюдений и низкой сопоставимости групп.

Отмечается также, что выявленные у ряда больных ФД воспалительные изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с повышением содержания в ней эозинофилов делают целесообразным изучение возможности применения у этих пациентов препарата монтелукаст — антагониста cysLT-рецепторов, стабилизирующих мембраны эозинофилов.

Таким образом, завершая анализ новых Римских критериев ФД IV пересмотра можно согласиться с их авторами, которые подчеркнули незначительный характер изменений (only minor

changes) по сравнению с предшествующими критериями. Важными в практическом плане нужно считать положение о частом сочетании различных вариантов ФД с тошнотой, отрыжкой, а также с ГЭРБ и СРК. Здесь следовало бы сконцентрировать внимание на тактике лечения сочетанных форм функциональных расстройств, выборе препаратов, эффективных в отношении каждого из сочетающихся заболеваний.

Серьезным недостатком новых критериев (как и предыдущих) остается рекомендация ставить

диагноз ФД, ориентируясь главным образом на соответствие симптомов, имеющихся у больного, представленным критериям и на наличие «симптомов тревоги». Отказ от проведения гастродуоденоскопии и ультразвукового исследования органов брюшной полости неминуемо приведет к росту числа диагностических ошибок, учитывая неспецифичность симптомов рассматриваемого заболевания. Поэтому представленные рекомендации в этой части нужно оценивать очень критично.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. и др.* Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Методические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации для врачей. М., 2011. 28 с. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L. et al.* Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia. Guidelines of the Russian gastroenterological association for doctors. M., 2011. 28 p.]
2. *Drossman D.A., Hasler W.L.* Rome IV - Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150(6):1257-61.
3. *Holtmann G., Nandurkar S., Talley N.J., et al.* Herbal medicine for the treatment of functional dyspepsia: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; suppl. 2. Abstract W1204.
4. *Houghton L.A., Heitkemper M., Crowell M.D., et al.* Age, gender and women's health and patient. *Gastroenterology* 2016; 150(6):1332-43.
5. *Madisch A., Holtmann G., Plein K., Hotz J.* Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:271-9.
6. *Ottlinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.-D.* STW 5 (Iberogast®) — a safe and effective standart in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163:65-72.
7. *Stanghellini V., Chan F.C.L., Hasler W.L., et al.* Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150(6):1380-92.
8. *Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al.* Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64:133-67.
9. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M., et al.* Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-79.
10. *Talley N.J.* Dyspepsia: How to sort out the mess? *Dig Dis Week, San Diego*, 2016. Oral presentation.
11. *Talley N.J.* Functional gastroduodenal disorders // AGA Institute-Rome Foundation lectureship: the launching of Rome IV: what's new and why? *Dig Dis Week, San Diego*, 2016. Oral presentation.
12. *Talley N.J., Locke G.R., Saito Y.A., et al.* Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015; 149:340-9.

Резолюция Экспертного совета, посвященного проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

В.Т. Ивашкин¹, С.А. Алексеенко², Т.А. Колесова³, Н.В. Корочанская⁴,
Е.А. Полуэктова¹, В.И. Симаненков⁵, А.В. Ткачев⁶, А.С. Трухманов¹,
И.Б. Хлынов⁷, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Российская Федерация

³ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина (Самара), отделение гастроэнтерологии

⁴ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра хирургии № 1 с курсами абдоминальной хирургии и гастроэнтерологии ФПК и ППС, г. Краснодар, Российская Федерация

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

⁶ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебно-профилактического факультета, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁷ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра факультетской терапии стоматологического факультета, г. Екатеринбург, Российская Федерация

The resolution of Advisory council on diagnostics and treatment of the functional gastrointestinal diseases

V.T. Ivashkin¹, S.A. Alekseyenko², T.A. Kolesova³, N. V. Korochanskaya⁴, Ye.A. Poluektova¹,
V.I. Simanenkova⁵, A.V. Tkachev⁶, A.S. Trukhmanov¹, I.B. Khlynov⁷, A.A. Sheptulin¹, O.S. Shifrin¹

¹ 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, Moscow, Russian Federation

² Chair of internal diseases, hospital course, State educational government-financed institution of higher professional education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation

³ Department of gastroenterology, Seredavin Samara regional hospital

⁴ Chair of surgery #1, with course of abdominal surgery and gastroenterology, Kuban State medical university, Faculty postgraduate education and professional retraining, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, the Russian Federation

⁵ Chair of internal diseases and clinical pharmacology, State educational government-financed institution of higher professional education «Mekhnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶ Chair of internal diseases propedeutics, treatment-and-prophylactic faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Rostov state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, the Russian Federation

⁷ Chair of internal diseases, faculty course, dentistry faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, the Russian Federation

22 апреля в Москве прошло заседание Экспертного совета, посвященное современным подходам к диагностике и лечению функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): функциональной диспепсии (ФД), синдрома раздраженного кишечника (СРК), функционального запора (ФЗ).

Участники заседания отметили актуальность проблемы указанных функциональных заболеваний ЖКТ, обусловленную их широкой распространенностью среди населения, ошибками, допускаемыми в диагностике, невысокой эффективностью применяемых методов лечения, связанной с недостаточной изученностью этиологических факто-

ров и патогенетических звеньев этих заболеваний. Заслушав и обсудив представленные доклады, эксперты пришли к следующему заключению.

1. Высокая частота ошибок в диагностике ФД, СРК и ФЗ обусловлена неспецифичностью их клинической картины. С учетом этого диагноз указанных функциональных расстройств не должен основываться на формальном соответствии имеющихся у больного клинических симптомов Римским критериям III пересмотра, а может быть поставлен только после тщательного обследования больных и исключения органических заболеваний, которые могут иметь схожую клиническую картину.

2. Лечение ФД, СРК и ФЗ должно быть комплексным и включать мероприятия по нормализации образа жизни (включая диетические рекомендации, отказ от курения и приема алкоголя, правильный режим труда и отдыха и др.), препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта (код А по АТХ), а в случае необходимости — психофармакологические средства и психотерапевтические методы. Частое сочетание функциональных заболеваний ЖКТ (прежде всего ФД и СРК) определяет предпочтительность назначения препаратов, способных оказывать нормализующее влияние на моторику и висцеральную чувствительность как верхних, так и нижних его

отделов (например, агониста μ -, κ -, δ -опиоидных рецепторов тримебутина). Для оценки динамики клинических симптомов в процессе лечения и эффективности применяемых лекарственных препаратов может быть использован Опросник «7×7» (7 симптомов за 7 дней), позволяющий определить выраженность и частоту возникновения каждого симптома в баллах.

3. Развитие ФЗ тесно связано с нарушением моторики кишечника. Важное значение в ее регуляции имеет микрофлора толстой кишки, способствующая увеличению объема содержимого кишечника и выработке различных метаболитов, в первую очередь короткоцепочных жирных кислот, состав и количество которых зависят от особенностей питания. В связи с этим в схему лечения ФЗ должны быть включены препараты с комплексным механизмом действия, оказывающие нормализующее влияние как на моторику кишечника, так и на состав и функции его микрофлоры (например, лактитол).

4. После опубликования в 2016 г. новых Римских критериев функциональных заболеваний ЖКТ IV пересмотра целесообразно обновление существующих рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ФД, СРК и ФЗ с учетом изменений, внесенных в международные рекомендации.

Клинические задачи

Клиническая задача № 1

51-летняя женщина госпитализирована с внезапно развившейся болью в эпигастральной области умеренной интенсивности, принявшей постоянный характер и сопровождавшейся тошнотой и рвотой. Пациентка страдает сахарным диабетом 2 типа, по поводу которого она получает оральные гипогликемические препараты. Она также принимает статины и аспирин в дозе 100 мг в сутки.

Больная имеет избыточную массу тела. Температура тела нормальная. При поверхностной пальпации определяется умеренная болезненность в эпигастральной области. Симптом Щеткина—Блюмберга отрицательный.

При биохимическом исследовании крови общий билирубин 0,8 мг/дл, активность *аспаратаминоотрансферазы* (АсАТ) 180 Ед/л, *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) 285 Ед/л, щелочной фосфатазы 152 Ед/л, амилазы 1010 Ед/л, липазы 950 Ед/л.

Начато симптоматическое лечение панкреатита — введение физиологического раствора внутривенно, анальгетиков.

При осмотре через 12 ч абдоминальная боль значительно уменьшилась. Тошнота и позывы на рвоту исчезли. Повторные анализы крови: общий билирубин 0,9 мг/дл, активность АсАТ 82 Ед/л, АлАТ 100 Ед/л, амилазы 580 Ед/л, липазы 410 Ед/л.

Вопрос. Что наиболее целесообразно предпринять при дальнейшем ведении пациентки?

- А) Абдоминальное УЗИ
- В) Холецистосцинтиграфия
- С) Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- Д) Лапароскопическая холецистэктомия

Клиническая задача № 2

28-летняя женщина жалуется на диплопию при взоре в латеральном направлении в любую сторону, которая усилилась за последние несколько дней. В прошлом неврологические расстройства не наблюдались. При осмотре выявлен парез приводящего глаза с нистагмом отводящего глаза при горизонтальном взоре в любом направлении. При МРИ обнаружено гиперденсное изменение на Т2-взвешенных изображениях в срединном мозге, а также 5 гиперденсных участков в белом веществе мозга, прилежающим к боковым желудочкам.

Вопрос. Какой вариант длительного курсового лечения наиболее целесообразен?

- А) Митоксантрон
- В) Циклофосфамид
- С) Интерферон-бета
- Д) Аспирин
- Е) Клопидогрель

Обсуждение клинической задачи № 1

У больной классическая клиника острого жёлчнокаменного панкреатита со значительным изменением показателей печеночных тестов (включая высокий уровень активности аминотрансфераз) и панкреатических ферментов (амилаза, липаза) с их быстрым возвращением к субнормальным значениям.

Абдоминальное УЗИ целесообразно провести для диагностики холелитиаза. При проведении компьютерной томографии можно не обнаружить неконтрастные камни в желчном пузыре или билиарный сладж.

Холецистосцинтиграфия может выявить обструкцию пузырного протока как симптом хронического холецистита, но не визуализирует камни при их наличии.

Проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии целесообразно в ситуациях, когда биохимические показатели (печеночные тесты) значительно повышены на фоне желтухи, а результаты абдоминального УЗИ указывают на дилатацию желчных и/или панкреатического протоков.

Частота рецидивов жёлчнокаменного холецистита довольно высока, поэтому пациентке целесообразно провести лапароскопическую холецистэктомию до выписки ее из больницы. Перед операцией должно быть закончено полное клинико-инструментальное обоснование необходимости хирургического лечения.

Правильный ответ: А.

Заключение. У пациентов с острым жёлчнокаменным панкреатитом в лабораторных исследованиях обычно обнаруживаются повышенные уровни активности печеночных аминотрансфераз и панкреатических ферментов, которые после купирования приступа быстро возвращаются к нормальным значениям.

Обсуждение клинической задачи № 2

У пациентки имеется двухсторонняя внутриядерная офтальмоплегия, которая служит классическим проявлением рассеянного склероза. Поскольку в анамнезе нет указаний на предшествующие неврологические расстройства, выявленные симптомы указывают на моносимптомный процесс демиелинизации. В этом случае МРИ выявляет причинные повреждения белого вещества в срединном мозге, а также в участках вокруг боковых желудочков, что типично для рассеянного склероза.

Лечение интерфероном-бета уменьшает частоту повторных атак у больных с моносимптомной демиелинизацией (включая неврит оптического нерва и миелопатию), у которых имеются множественные «молчащие» повреждения, как признаки демиелинизации, «открываемые» при МРИ головного мозга.

Митоксантрон и циклофосфамид в ряде случаев применяются для лечения тяжелого вторичного прогрессирующего рассеянного склероза, но не показаны как лечебное средство при первой атаке.

Клиническая картина исключает цереброваскулярную болезнь, в таком случае назначение аспирина и клопидогреля не показано.

Правильный ответ: С.

Заключение. Лечение интерфероном-бета уменьшает частоту повторных атак у пациентов с моносимптомной демиелинизацией, включая неврит оптического нерва и миелопатию.