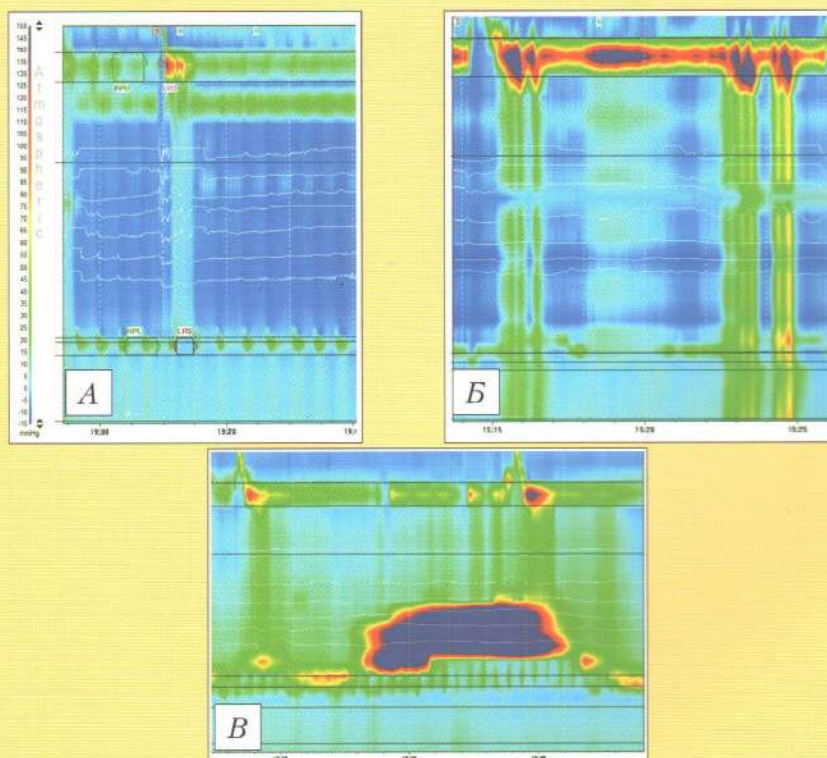


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Манометрия высокой разрешающей способности — три типа
ахалазии кардии. Пояснения на стр. 4–12.

Лекции и обзоры

Ю. В. Евсютина, О. А. Сторонова, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин Ахалазия кардии: современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике	4
А. А. Шептулин Современные подходы к лечению функциональной диспепсии.....	13

Оригинальные исследования

А. В. Кононов, С. И. Мозговой, Л. Б. Рыбкина, С. С. Бунова, А. Г. Шиманская Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дицитрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации <i>H. pylori</i> и пролонгированном приеме препарата	21
С. В. Михайлулов, Е. В. Моисеенкова, М. М. Мисроков Особенности течения панкреонекроза на фоне камня большого сосочка двенадцатиперстной кишки	29

Гепатология

И. А. Куркина, М. В. Маевская, Б. В. Силаев, В. Т. Ивашкин Гиперкоагуляционный синдром у больных циррозом печени	36
Л. В. Чеснокова, И. М. Петров, Е. А. Сидорова, И. А. Трошина, Ю. А. Петрова Фиброз печени и маркёры функции эндотелия у пациентов с метаболическим синдромом и ранними нарушениями углеводного обмена	45

Новости колопроктологии

О. И. Кит, Д. В. Бурцев, А. Ю. Максимов Диагностическая эффективность серологических и эпигенетических методов скрининга рака толстой кишки	51
Л. Д. Жуйкова, Ю. И. Тюкалов, А. С. Попова Состояние онкологической помощи больным колоректальным раком в Томской области: пути профилактики	58
С. А. Фролов, А. М. Кузьминов, Ш. Т. Минбаев, В. Ю. Королик, Л. П. Орлова, О. Ю. Фоменко, Н. А. Полякова, И. С. Богористров Лечение свищей прямой кишки с применением нереконструированного коллагена	65
В. Н. Кашников, С. И. Ачкасов, К. В. Болихов, О. И. Сушков, И. В. Назаров, А. В. Гусев Результаты формирования первичных и вторичных тонкокишечных резервуаров при язвенном колите	73
А. Ю. Титов, О. М. Бирюков, О. Ю. Фоменко, М. А. Войнов Метод биологической обратной связи в лечении проктогенных запоров у взрослых пациентов	78

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

Ю. О. Шутьпекова Кишечный микробиом как особый орган.....	82
--	----

Клинические рекомендации

В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, И. В. Маев, Е. К. Баранская, А. С. Трухманов, Т. Л. Лапина Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами	89
--	----

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России	95
Перечень статей, опубликованных в 2014 г.	97
Список авторов	102

The lectures and reviews

- Yu. V. Yevsyutina, O. A. Storonova, A. S. Trukhmanov, V. T. Ivashkin*
 Cardiac achalasia: modern concepts on etiology, pathogenesis,
 clinical presentation and diagnostics 4
- A. A. Sheptulin*
 Modern approaches to functional dyspepsia treatment 13

Original investigation

- A. V. Kononov, S. I. Mozgovoi, L. B. Rybkina, S. S. Bunova, A. G. Shimanskaya*
 Estimation of cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate
 on gastric mucosa at *H. pylori* eradication and long-term drug intake 21
- S. V. Mikhaylusov, Ye. V. Moiseyenkova, M. M. Misrokov*
 Course of pancreatic necrosis on a background of major duodenal papilla stone 29

Hepatology

- I. A. Kurkina, M. V. Mayevskaya, B. V. Silayev, V. T. Ivashkin*
 Hypercoagulation syndrome at liver cirrhosis 36
- L. V. Chesnokova, I. M. Petrov, Ye. A. Sidorova, I. A. Troshina, Yu. A. Petrova*
 Liver fibrosis and markers of endothelial function at metabolic syndrome
 and early disorders of carbohydrate metabolism 45

News of coloproctology

- O. I. Kit, D. V. Burtsev, A. Yu. Maksimov*
 Diagnostic efficacy of serological and epigenetic methods
 of screening diagnostics of colorectal cancer 51
- L. D. Zhuykova, Yu. I. Tyukalov, A. S. Popova*
 Oncological aid for colorectal cancer patients in Tomsk area:
 ways of cancer prevention 58
- S. A. Frolov, A. M. Kuzminov, Sh. T. Minbayev, V. Yu. Korolik,
 L. P. Orlova, O. Yu. Fomenko, N. A. Polyakova, I. S. Bogormistrov*
 Treatment of rectal fistulas with application
 of unreconstructed collagen 65
- V. N. Kashnikov, S. I. Achkasov, K. V. Bolikhov, O. I. Sushkov,
 I. V. Nazarov, A. V. Gusev*
 Results of formation of primary and secondary smallintestinal
 reservoirs at ulcerative colitis 73
- A. Yu. Titov, O. M. Biryukov, O. Yu. Fomenko, M. A. Voynov*
 Biofeedback treatment of proctogenic constipation in adults 78

National college of gastroenterologists, hepatologists

- Yu. O. Shulpekova*
 The intestinal microbiome as a separate organ 82

Guidelines

- V. T. Ivashkin, A. A. Sheptulin, I. V. Mayev, Ye. K. Baranskaya,
 A. S. Trukhmanov, T. L. Lapina*
 Russian gastroenterological association clinical guidelines
 on diagnostics and treatment of NSAIDs-associated erosive
 and ulcerative lesions of the stomach and duodenum 89

Information

- Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission 95
- List of articles, published in 2014 97
- List of authors 102

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:
ООО «ДжиЭйчСи»

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

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

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

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

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

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя
Ответственность за достовер-
ность рекламной информации
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии и редакционного совета журнала

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

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

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

Редакционный совет
С.А. Алексеенко
О.Я. Бабак
Э.И. Белобородова
Э.Г. Григорян
А.Р. Златкина
Г.Ф. Коротько
С.А. Курилович
В.А. Максимов
С.Н. Маммаев
Ю.Х. Мараховский
Г.А. Минасян
О.Н. Минушкин
И.А. Морозов
Ю.Г. Мухина
А.И. Пальцев
Л.К. Пархоменко
В.Д. Пасечников
С.Д. Подымова
Г.В. Римарчук
В.И. Симоненков
А.В. Ткачев
Е.Д. Федоров
И.Л. Халиф
Г.В. Цодиков
А.В. Шапошников

Хабаровск
Харьков
Томск
Ереван
Москва
Краснодар
Новосибирск
Москва
Махачкала
Минск
Ереван
Москва
Москва
Москва
Новосибирск
Харьков
Ставрополь
Москва
Москва
Москва
Санкт-Петербург
Ростов-на-Дону
Москва
Москва
Москва
Москва
Ростов-на-Дону

Editor-in-chief
V.T. Ivashkin

Production Manager
G.G. Piskunov

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

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

Editorial council
S.A. Alexeyenko
O.Ya. Babak
E.I. Byeloborodova
E.G. Grigoryan
A.R. Zlatkina
G.F. Korot'ko
S.A. Kurilovich
V.A. Maximov
S.N. Mammayev
Yu.Kh. Marakhovsky
G.A. Minasyan
O.N. Minushkin
I.A. Morozov
Yu.G. Mukhina
A.I. Pal'tsev
L.K. Parkhomenko
V.D. Pasyechnikov
S.D. Podymova
G.V. Rimarchuk
V.I. Simonenkov
A.V. Tkachev
Ye.D. Fedorov
I.L. Khalif
G.V. Tsodikov
A.V. Shaposhnikov
Khabarovsk
Kharkov
Tomsk
Yerevan
Moscow
Krasnodar
Novosibirsk
Moscow
Machachkala
Minsk
Yerevan
Moscow
Moscow
Moscow
Novosibirsk
Kharkov
Stavropol
Moscow
Moscow
Saint-Petersburg
Rostov-on-Don
Moscow
Moscow
Moscow
Moscow
Rostov-on-Don

Ахалазия кардии: современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике

Ю. В. Евсютина, О. А. Сторонова, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин

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

Cardiac achalasia: modern concepts on etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnostics

Yu. V. Yevsyutina, O. A. Storonova, A. S. Trukhmanov, V. T. Ivashkin

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

Цель обзора. Представить современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике ахалазии кардии.

Основные положения. Ахалазия кардии представляет собой первичное двигательное заболевание пищевода, при котором происходит поражение межмышечных сплетений.

Основными симптомами ахалазии являются: дисфагия, регургитация, боль в грудной клетке и похудание. «Золотым стандартом» диагностики является манометрия пищевода, которая позволяет оценить давление покоя и расслабления нижнего пищеводного сфинктера и перистальтическую активность дистального отдела пищевода.

В качестве возможных этиологических факторов рассматриваются генетическая, аутоиммунная и инфекционная теории.

Заключение. На настоящий момент патогенез, клиническая картина и методы диагностики ахалазии кардии изучены достаточно подробно, однако этиология заболевания, несмотря на многовековую историю вопроса, остается неизвестной. Большого внимания заслуживает аутоиммунная теория заболевания, которая требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: ахалазия кардии, аутоантитела, дисфагия.

The aim of review. To present up-to-date data on etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnostics of cardiac achalasia.

Key points. Cardiac achalasia represents primary esophageal motor disease with involvement of myenteric plexus.

Basic symptoms of achalasia include dysphagia, regurgitation, chest pain and weight loss. Esophageal manometry which allows to evaluate resting pressure and relaxation phenomenon of the lower esophageal sphincter and peristaltic activity of distal part of the esophagus is the «gold standard» of diagnostics.

Genetic, autoimmune and infectious theories are considered for disease etiology.

Conclusion. For the present moment pathogenesis, clinical presentation and diagnostics methods of cardiac achalasia are investigated in detail, however etiology of disease remains unknown, despite of centuries-old history. The major attention is drawn to autoimmune theory which requires further investigations.

Key words: cardiac achalasia, autoantibodies, dysphagia.

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

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

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Trukhmanov Aleksander S — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Ахалазия кардии представляет собой идиопатическое заболевание, причиной развития которого является воспаление и дегенерация межмышечных сплетений, приводящие к потере постганглионарных тормозящих нейронов, необходимых для расслабления *нижнего пищевода сфинктера* (НПС) и перистальтических сокращений пищевода [33].

Очень часто кардиоспазм считают синонимом ахалазии кардии наряду с мегаэзофагусом и идиопатическим расширением пищевода, однако это утверждение является ошибочным. Кардиоспазм представляет собой заболевание, характеризующееся стойким спазмом кардии, возникающим в результате дегенеративно-дистрофических изменений преганглионарных нейронов дорсальных ядер блуждающих нервов [10]. В пользу различия этих заболеваний говорит и тот факт, что баллонная пневмокардиадилатация как метод лечения эффективен только при ахалазии кардии.

Первый случай ахалазии кардии был описан в 1674 г. английским доктором Т. Williams, который успешно вылечил пациента с постоянной прогрессирующей рвотой расширением пищевода с помощью китового уса [49]. Спустя 250 лет, в 1927 г., А. Hurst, наблюдавший около 20 пациентов с дисфагией и рвотой, предположил, что их причиной может быть отсутствие нормального расслабления НПС вследствие органического поражения ауэрбахова нервного сплетения, и впервые ввел термин «ахалазия», определив ее как отсутствие релаксации (от греч. *α* — отсутствие, *chhalasis* — расслабление) [21]. Но несмотря на многовековую историю изучения этого заболевания, его этиология по сей день остается неизвестной для исследователей.

Перистальтика пищевода и расслабление НПС контролируются *интестинальной нервной системой* (ЭНС), представляющей собой сложную сеть нервов и сплетений, работу которых координируют ЦНС и ядра блуждающего нерва, расположенные в дне IV желудочка. Нейроны, входящие в состав ЭНС, контролируют двигательную активность *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и располагаются в ауэрбаховом межмышечном нервном сплетении. Существуют два основных типа нейронов: 1) тормозящие, нейротрансмиттерами которых являются *оксид азота* (NO) и *вазоактивный интестинальный пептид* (ВИП), и 2) возбуждающие, медиатором которых является *ацетилхолин* (АХ) [18].

Гистологическое исследование материала, взятого при аутопсии и миотомии, показывает, 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 [48]. На начальных стадиях заболевания преобладает

воспалительный компонент с поражением главным образом тормозящих нейронов, в которых осуществляется синтез NO и ВИП. При дальнейшем прогрессировании заболевания отмечаются полная потеря этих клеток и замещение их соединительной тканью [19]. Потеря тормозящих нейронов приводит к неполному расслаблению НПС. А характерное для ахалазии отсутствие перистальтики пищевода развивается в связи с потерей нейронов, нейротрансмиттером которых является NO [23].

Ахалазия кардии считается достаточно редким заболеванием, ее распространенность составляет 10 случаев на 100 000 населения [23]. Идиопатическая ахалазия встречается на всех континентах, причем мужчины и женщины подвержены этому заболеванию одинаково [38]. У взрослых ахалазию кардии чаще всего диагностируют в возрастной группе от 25 до 60 лет. На настоящий момент рассматриваются три основные этиологические гипотезы: генетическая, инфекционная и аутоиммунная.

Генетическая гипотеза

У детей самой частой причиной ахалазии кардии является мутация гена ALADIN 12q13, что приводит к развитию аутосомно-рецессивного заболевания, так называемого синдрома Allgrove, или синдрома AAA, характеризующегося развитием ахалазии, алакримии и болезнью Аддисона [41].

Риск развития ахалазии повышен и у детей с трисомией 21 (болезнью Дауна). Примерно 75% таких пациентов имеют заболевания ЖКТ и у 2% развивается ахалазия [28]. Риск ахалазии у детей с синдромом Дауна выше в 200 раз, чем в общей популяции [50].

Еще одна теория, указывающая на роль генетических факторов в развитии ахалазии, связана с полиморфизмом гена IL23R, локализованного в хромосоме 1p31. Она находит свое подтверждение в исследовании, проведенном в Испании, в ходе которого изучался полиморфизм гена IL23R Arg381 Gln у 262 пациентов с ахалазией и 802 здоровых людей. Установлено, что у мужчин старше 40 лет с ахалазией достоверно чаще встречается полиморфизм данного гена, что позволяет сделать вывод о важной роли IL23R как предрасполагающего фактора в развитии идиопатической ахалазии кардии [13].

Найдена также ассоциация между ахалазией кардии и специфическим HLA-генотипом. Исследование, проведенное в 2002 г., изучавшее уровень циркулирующих аутоантител к HLA DQA1- и DQB1-аллелями у пациентов с ахалазией и здоровых лиц, показало, что у всех женщин и 66,7% мужчин с идиопатической ахалазией и DQA1 * 0103 и DQB1 * 0603-аллелями выявлены аутоантитела к межмышечным сплетениям [35].

Заслуживает внимания теория о полиморфизме *NO-синтазы* (NOS), которая представляет собой фермент, катализирующий образование NO из аргинина, кислорода и NADPH. Существуют три типа NOS: нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS). Ответственные за них гены локализованы в хромосомах: 12q24.2, 17q11.2-q12 и 7q36. В ряде работ показан полиморфизм всех трех генов у пациентов с ахалазией. При этом чаще всего выявлялся полиморфизм iNOS22*A/Ab и eNOS*4a4a [27, 47].

Кроме оксида азота, вторым нейротрансмиттером тормозящих нейронов является вазоактивный интестинальный пептид. Одним из его рецепторов является рецептор 1, который принадлежит к семейству секретинных и экспрессируется различными иммунными клетками, такими как Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки [32]. Полиморфизм этого гена (VIPR₁) также может играть роль в развитии идиопатической ахалазии. VIPR₁-ген локализуется в хромосоме 3p22, и в ходе некоторых исследований были показаны пять его простых нуклеотидных полиморфизмов, таких как (rs421558) Intron-1, (rs437876) Intron-4, (rs417387) Intron-6, rs896 и rs9677 (3'UTR) [31, 32].

Ген, ответственный за синтез протеин-тирозинфосфатазы нерецепторного типа 22 (PTPN₂₂), локализуется в хромосоме 1p13.м3-p13 и ассоциирован с развитием аутоиммунных заболеваний [13]. Одной из кодируемой им фосфатаз является специфическая *лимфоидная фосфатаза* (Lyp), которая представляет собой внутриклеточную тирозинфосфатазу, являющуюся важнейшим регулятором Т-клеточной активации [22]. Полиморфизм гена PTPN₂₂ C18₅T, когда происходит замена кодона 620 Arg (R) на Trp (W), вследствие чего вместо Lyp-R620 образуется Lyp-W620 и повышается активность Т-лимфоцитов, является фактором риска развития аутоиммунных заболеваний [42, 44]. Исследование, проведенное в Испании, показало, что вышеописанный полиморфизм повышает риск ахалазии в испанской популяции [36].

Инфекционная гипотеза

В течение многих лет болезнь Чагаса рассматривают как один из этиологических факторов в развитии ахалазии кардии. Это заболевание, называемое также американским трипаносомозом, вызывается микроорганизмом *Trypanosoma cruzi* и встречается в странах Латинской Америки. Заболевание протекает в две фазы. Первая является острой и связана с циркуляцией паразитов в крови. Вторая фаза проявляется в проникновении трипаносом в сердце и мышечный слой пищевода, где и происходит их кумуляция. Процесс сопровождается в основном поражением

межмышечных сплетений пищевода, что приводит к последующим дегенеративным изменениям в них и нарушению двигательной функции пищевода. Именно в эту фазу происходит нарушение расслабления НПС и развивается атония пищевода, которые проявляются дисфагией, пищеводной рвотой и болью по ходу пищевода при проглатывании пищи [11].

В качестве возможного этиологического фактора идиопатической ахалазии высказывается также предположение о вирусной природе заболевания. Так, существует некая корреляция между ахалазией кардии и предшествующими инфекционными заболеваниями, в частности корью и опоясывающим лишаем, возбудителем которого является *Herpes zoster* [30].

Аутоиммунная теория

Аутоиммунная теория в патогенезе ахалазии заслуживает отдельного внимания. Интересен тот факт, что одинаковые аутоантитела могут встречаться как при паранеопластических, так и идиопатических нарушениях моторики ЖКТ [24]. Примерами могут служить частое обнаружение антинейрональных нуклеарных антител (ANNA-1) при мелкоклеточном раке легких и антител к клеткам Пуркинье (РСА-1) при карциноме яичников и молочных желез, при сопутствующих им нарушениях двигательной функции пищевода [25, 29].

Как установлено в ряде работ, в популяции пациентов с ахалазией кардии возрастает риск развития аутоиммунных заболеваний. Так, проведенное в Канаде исследование, включавшее 193 пациента с диагнозом идиопатической ахалазии, показало повышенный риск развития некоторых аутоиммунных заболеваний у этих пациентов в сравнении с контрольной группой: сахарного диабета 1-го типа в 5,4 раза, гипотиреоза в 8,5 раза, синдрома Шегрена в 37 раз, системной красной волчанки в 43 раза и увеита в 259 раз, что в общем дает повышение риска аутоиммунных заболеваний у пациентов с ахалазией в 3,6 раза [12].

В некоторых исследованиях доказано сочетание ахалазии кардии и тиреоидной патологии. Так, в исследовании, проведенном в Иране в 2007 г., среди 30 пациентов с ахалазией у 23,2% выявлена патология щитовидной железы, из них у 13,3% — гипотиреоз, у 6,6% — гипертиреоз и у 3,3% — эутиреоидный зоб [15].

В одном из последних исследований, выполненном в клинике Мэйо в США, изучался профиль циркулирующих аутоантител у больных с первичной ахалазией ($n=70$) и здоровых людей ($n=161$) [34]. Пациенты с ахалазией подвергались тщательному сбору анамнеза: уточнялись данные о наличии сахарного диабета 1-го типа, тиреоидной патологии, пернициозной анемии, вити-

Таблица 1

Частота обнаружения аутоантител у пациентов с ахалазией и в контрольной группе, %

Аутоантитела	Ахалазия (n=70)	Контроль (n=161)
К никотиновым ацетилхолиновым рецепторам (AChR):		
ганглионарный тип	0	0
мышечный тип	1,4	0
К кальциевым каналам:		
N-тип	1,4	0
P/Q-тип	0	0
К калиевым каналам	1,4	0
Антинейрональные нуклеарные антитела (ANNA-1)	0	0
К декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65)	21,4	2,5
К скелетным мышцам	25,7	4,4
К инсулину	0	3,7
К клеткам островков Лангерганса	1,4	1,0
К париетальным клеткам желудка	5,7	1,9
К тиреопероксидазе	20,0	12,4

лиго, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, табакокурении, влиянии профессиональных вредностей, а также отягощенном семейном анамнезе по ахалазии, онкологическим и аутоиммунным заболеваниям. У всех пациентов исследовалась сыворотка крови на спектр нейрональных аутоантител: антитела к никотиновым рецепторам АХ — ганглионарному и мышечному типу (AChR), антитела к калиевым и кальциевым каналам — P/Q-тип и N-тип, к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65), антитела к скелетным мышцам, антинейрональные нуклеарные антитела (ANNA-1), известные также под названием anti-Hu, и другие органоспецифичные антитела: маркёры сахарного диабета 1-го типа — антитела к инсулину, к клеткам островков Лангерганса, антитела к париетальным клеткам желудка и тиреопероксидазе.

Согласно результатам, представленным в табл. 1, ни у пациентов с ахалазией, ни в контрольной группе не было обнаружено антинуклеарных нейрональных антител и антител к ганглионарным рецепторам АХ, которые могут иметь место при паранеопластической ахалазии. Однако 25,7% больных с первичной ахалазией имели одно или более нейрональных антител к скелетной мускулатуре, тогда как в контрольной группе они были выявлены лишь у 4,4%. Среди пациентов с ахалазией у 21,4% найдены антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (в контрольной группе у 2,5%), хотя только один пациент страдал сахарным диабетом 1-го типа. Данное исследование, как и вышеупомянутые, показало также, что у больных с первичной ахалазией достоверно выше уровень органоспецифических антител: к тиреопероксидазе (выявлены в 20% в группе ахалазии по сравнению с 12,4% в контрольной

группе) и антител к париетальным клеткам желудка — 5,7% против 1,9%.

Проведенное крупное исследование позволяет еще раз задуматься именно об аутоиммунной этиологии первичной ахалазии и требует дальнейшего изучения.

Клиническая картина идиопатической ахалазии кардии

Основным симптомом ахалазии кардии является дисфагия, она встречается у 99% пациентов при употреблении твердой пищи и у 90–95% при приеме жидкой пищи [33].

Говоря о симптоме дисфагии, надо отметить, что ее подразделяют на два вида — ротоглоточную и пищеводную. Пищеводная дисфагия характеризуется нарушением прохождения пищи по пищеводу, которое пациенты ощущают как затруднение при глотании, локализованное ретростернально или у мечевидного отростка.

Выделяют три типа причин пищеводной дисфагии [26]:

- поражения слизистой оболочки пищевода («внутренние»), которые приводят к сужению просвета вследствие воспаления, фиброза или роста опухоли;

- болезни средостения («наружные»), вызывающие обструкцию пищевода путем прямого сдавления или из-за увеличения лимфатических узлов;

- нейромышечные заболевания, поражающие гладкие мышцы пищевода и его иннервацию, нарушающие перистальтику либо работу НПС, или то и другое (ахалазия кардии).

Дисфагия при ахалазии кардии характеризуется внезапным началом, обычно среди полного здоровья, и постепенным прогрессирующим течением:

вначале отмечается нарушение прохождения по пищеводу твердой, а в последующем и жидкой пищи. Такие состояния, как нервное перевозбуждение, непривычная обстановка, разговоры во время еды и быстрота приема пищи, особенно плохо пережеванной и холодной, усиливают дисфагию.

Дисфагия может сопровождаться чувством задержки пищи в пищеводе на какое-то время с «проваливанием» затем в желудок [1].

Пациент может самостоятельно уменьшить указанные проявления различными приемами — запиванием пищи большим количеством жидкости, заглатыванием воздуха, повторными глотательными движениями или ходьбой. Немаловажна и температура принимаемой пищи: большинство больных отмечают лучшее прохождение теплой или горячей пищи по сравнению с холодной.

Кроме дисфагии для пациентов с ахалазией кардии характерна активная и пассивная регургитация, которая встречается в 84 и 68% соответственно. Активная регургитация представляет собой срыгивание только что съеденной пищи или слизи. Это встречается при незначительной дилатации пищевода, тогда как его значительное расширение может приводить к отсроченной регургитации, объем которой существенно больше, чем в первом случае. Пассивная регургитация возникает вне приема пищи, чаще при горизонтальном положении пациента и может сопровождаться аспирацией дыхательных путей, которая, в свою очередь, может вызывать симптомы со стороны дыхательной системы — одышку и кашель и маскировать основное заболевание.

Надо отметить, что ночной кашель, наряду с симптомом «мокрой подушки», свидетельствует о декомпенсации ахалазии кардии и служит абсолютным показанием к проведению пневмокардиодилатации [8].

Характерным признаком ахалазии является потеря массы тела, что диагностируется в 61% случаев и коррелирует с тяжестью течения заболевания. Средняя потеря массы тела составляет 5–10 кг [3].

Еще одной типичной жалобой больных считается боль в грудной клетке — встречается примерно у 59% пациентов, чаще в молодом возрасте [14, 23]. Боли могут возникать как во время приема пищи (причиной является перерастяжение стенок пищевода) и проходить после срыгивания или «проваливания» пищи в желудок, могут быть вызваны также спазмом гладкой мускулатуры пищевода и возникать как во время еды, так и без четкой связи с ней. Для трети больных ахалазией кардии характерна жгучая боль по ходу пищевода, возникающая вследствие прямого раздражающего действия на пищевод остатков задерживающейся пищи и лактата, продукция которого повышена при избыточной бактериальной ферментации сохраняющихся в пищеводе углеводов [39].

У 8% пациентов отмечается икота, основной причиной которой является длительная обструкция дистального отдела пищевода, приводящая к раздражению диафрагмального нерва [37, 38].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ахалазии кардии проводят со следующими заболеваниями.

1. Сужение пищевода вследствие опухолевого поражения НПС характеризуется прогрессирующим симптомом дисфагии, как и при истинной ахалазии. Однако быстро прогрессирующая потеря массы тела и пожилой возраст пациентов говорят именно в пользу злокачественного поражения. При физикальном осмотре можно выявить пальпируемое образование в брюшной полости и лимфаденопатию. Для точного установления диагноза необходимо проведение *эзофагогастро-дуоденоскопии* (ЭГДС) [2].

2. Пептическая стриктура, как правило, является осложнением длительно текущей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, основным симптомом которой является изжога. Для нее также характерна дисфагия, однако отмечается затруднение прохождения по пищеводу только твердой пищи. В плане дифференциальной диагностики важно проведение манометрии и рентгенографии пищевода с его контрастированием, по данным которых не отмечается расширения просвета пищевода, а при вертикальном положении тела контраст в отличие от ахалазии не задерживается. При ЭГДС возможно выявление эрозий и участков пищевода Баррета. Надо сказать, что потеря массы тела не характерна для пептической стриктуры в отличие от ахалазии.

3. При ишемической болезни сердца основным клиническим проявлением является боль в грудной клетке. Этот симптом практически невозможно отличить от такового при ахалазии кардии, особенно если стенокардия провоцируется приемом пищи. Не помогает в дифференциальной диагностике и положительный эффект от приема нитроглицерина, так как боли при ахалазии, как и при ишемической болезни сердца, купируются после его приема. Электрокардиография также не всегда вносит ясность в диагноз, поскольку при ахалазии могут регистрироваться неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса, а ишемия миокарда, в свою очередь, может носить скрытый характер и выявляться на ЭКГ лишь при физической нагрузке. Поэтому в спорных ситуациях необходимо проводить комплексное кардиологическое исследование, включающее велоэргометрию или тредмил-тест, эхокардиографию и комбинированное исследование — суточное холтеровское мониторирование и 24-часовую манометрию пищевода.

4. Врожденные мембраны и кольца пищевода 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 пищеводным содержимым, что затрудняет постановку правильного диагноза [20].

5. Неврогенная анорексия обычно возникает у молодых женщин в отличие от ахалазии, которая встречается в одинаковой мере у мужчин и женщин и характеризуется развитием дисфагии и рвоты желудочным содержимым, которые часто провоцируют психотравмирующие ситуации. Для данного заболевания также характерно похудание.

Диагностика

Лабораторные исследования

Всем пациентам с ахалазией кардии требуется проведение общего анализа крови, коагулографии (для установления риска развития кровотечения перед выполнением пневмокардиодилатации или хирургическим вмешательством), определение уровня креатинина, альбумина сыворотки крови, проведение общего анализа мочи с определением кетоновых тел, которые обнаруживаются в моче при длительном голодании [8].

Инструментальные исследования

Для подтверждения диагноза идиопатической ахалазии необходимо применение инструментальных методов обследования — рентгенографии пищевода с контрастированием, ЭГДС и манометрии, которая признана «золотым стандартом» диагностики.

Перед выполнением рентгеноконтрастного исследования некоторые авторы рекомендуют проведение обзорной рентгенографии грудной клетки, по результатам которой можно определить уровень жидкости в средостении, наличие которой

обусловлено застоем пищевых масс в пищеводе, а также выявить расширение средостения и отсутствие газового пузыря желудка [6].

При рентгенографии пищевода с бариевой взвесью у больных с ахалазией выявляют отсутствие первичной перистальтики в дистальной $\frac{1}{3}$ пищевода. Просвет последнего, как правило, расширен, но иногда может иметь S-образную форму, типичной находкой бывает конусовидное сужение в области НПС, похожее на «мышинный хвостик» или «птичий клюв». Отмечается замедление эвакуации контрастного вещества из пищевода в желудок [40].

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

При проведении контрастного исследования важное значение имеют фармакологические пробы [4]. Широкую известность приобрела проба с нитроглицерином. Пациенту через некоторое время после введения бариевой взвеси дают сублингвально 1–2 таблетки нитроглицерина, что при ахалазии вызывает снижение тонуса НПС и быстрое продвижение контраста из пищевода в желудок. Существуют также пробы с карбахолином или ацетилхолином, при введении которых возникают непродульсивные беспорядочные сокращения мускулатуры в грудном отделе пищевода и усиливается тонус НПС, что приводит к длительной задержке бария в пищеводе. Похожий результат отмечается при введении синтетического аналога холецистокинина — синкалида, который в норме расслабляет НПС, однако из-за утраты тормозящих нейронов развивается парадоксальный эффект в виде стойкого сокращения сфинктера, что также приводит к задержке контрастного вещества в пищеводе.

Во всех случаях подозрения на ахалазию кардии необходимо проводить ЭГДС с целью исклю-

Таблица 2

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 щелкунчика»)

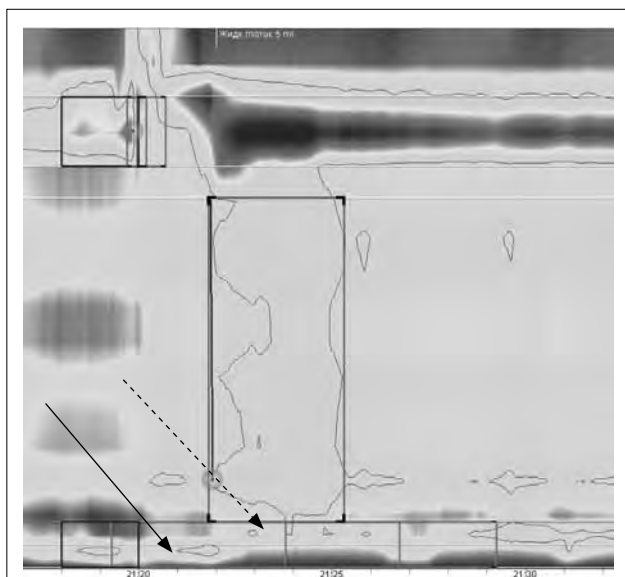


Рис. 1. «Подтягивание» НПС и укорочение грудного отдела пищевода у пациента с ахалазией кардии (сплошная стрелка — истинное расположение сфинктера, пунктирная — его подтягивание). Данные Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

чения псевдоахалазии, доля которой составляет 2–4% [17, 43].

При ахалазии, по данным ЭГДС, тело пищевода может выглядеть нормальным или расширенным, в просвете возможно наличие пищевых масс. Очень важно подчеркнуть, что для указанного заболевания характерно отсутствие мышечного тонуса. Слизистая оболочка пищевода обычно не поражена, но при длительном течении болезни бывает утолщенной и рыхлой с поверхностными эрозиями, обусловленными длительным стазом пищи или развитием кандидозного эзофагита [9]. Типичными эндоскопическими признаками являются сужение кардиального отдела пищевода и его минимальное открытие при инсуфляции воздухом [16]. Однако при проведении конца эндо-

скопа сквозь это суженное отверстие сопротивление оказывается не таким значительным. Если же проведение эндоскопа через кардию происходит с заметным усилием, необходимо заподозрить опухольный характер стенозирования.

«Золотым стандартом» обследования пациентов с подозрением на ахалазию является манометрия [5]. В настоящее время исследование двигательной функции пищевода возможно как методом открытых катетеров (водно-перфузионная манометрия), так и с помощью современного высокотехнологичного метода — манометрии высокой разрешающей способности (*high resolution manometry*, HRM) и объемной 3D манометрии, имеющих ряд явных преимуществ по сравнению с манометрией, выполняемой 4- или 8-канальным водно-перфузионным катетером. При расположении датчиков давления на расстоянии 5 см друг от друга большие участки перистальтической волны грудного отдела пищевода «выпадают» из анализа. Например, подтягивание НПС и укорочение дистального 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. 1).

При анализе результатов исследования пациентов с ахалазией кардии, полученных методом HRM, следует учитывать Чикагскую классификацию нарушений моторики пищевода, созданную в 2008 г. (последний пересмотр в Асконе в 2011 г.) — табл. 2.

В зависимости от выявленных изменений двигательной активности грудного отдела пищевода применение HRM позволило выделить три типа ахалазии кардии, что дает возможность более точно прогнозировать эффективность лечения методом пневмокардиодилатации (рис. 2). Для всех типов заболевания характерно повышение суммарного давления расслабления (IRP4, *integrated relaxation pressure*) выше 15 мм рт. ст.

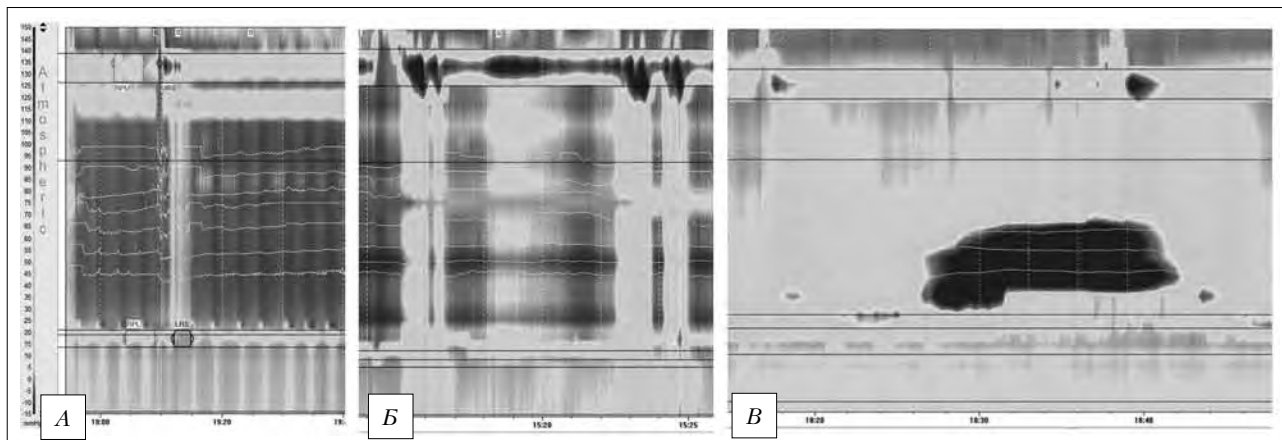


Рис. 2. Три типа ахалазии кардии: А — I тип, Б — II тип, В — III тип. Данные Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

и отсутствие перистальтической волны сокращения грудного отдела пищевода. При этом давление покоя (*resting pressure*) может быть как повышено, так и в пределах нормальных значений (норма 10–35 мм рт. ст.).

При I типе ахалазии кардии (классическая ахалазия) в 100% влажных глотков отсутствует любая перистальтика грудного отдела пищевода. При II типе отсутствует нормальная перистальтическая волна сокращения, однако наблюдается равномерное спастическое сокращение умеренной интенсивности по всей длине пищевода от верхнего до нижнего пищеводного сфинктера (*panesophageal pressurization*) более чем в 20% влажных глотков. III тип характеризуется отсутствием нормальной перистальтической волны, наличием отдельных эпизодов перистальтики в дистальном отделе пищевода или преждевременными спастическими сокращениями (дистальный эзофагоспазм), зарегистрированными более чем в 20% влажных глотков.

Истинную ахалазию следует отличать от феномена нарушения проходимости кардии, при котором повышается суммарное давление расслабле-

ния НПС, но сохраняется нормальная перистальтика грудного отдела пищевода или снижается интенсивность сокращения в дистальном сегменте с малыми разрывами.

Наилучшие результаты лечения достигаются у пациентов со II типом ахалазии кардии, в то время как отсутствие перистальтики (I тип) или выраженная гипермоторная дискинезия грудного отдела пищевода (III тип) могут рассматриваться в качестве прогностических критериев большого процента рецидива ахалазии после кардиодилатации [45, 46].

Заключение

На настоящий момент патогенез, клиническая картина и методы диагностики ахалазии кардии изучены достаточно подробно, однако несмотря на многовековую историю изучения этой патологии ее этиология остается неизвестной. Большого внимания заслуживает аутоиммунная теория заболевания, которая требует проведения дальнейших исследований.

Список литературы

1. *Василенко В.Х., Суворова Т.А., Гребенев А.Л.* Ахалазия кардии. М.: Медицина, 1976:280 с.
1. *Vasilenko V.Kh., Suvorova T.A., Grebenev A.L.* Cardiac achalasia. M.: Medicine, 1976:280 p.
2. Гастроэнтерология: Национальное руководство / Под ред. *В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 480 с.
2. *Gastroenterology: National manual* / ed. *V.T. Ivashkin, T.L. Lapina*. M.: GEOTAR-Media, 2011. 480 p.
3. *Гребенев А.Л.* Ахалазия кардии (Клиника, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1969.
3. *Grebenov A.L.* Cardiac achalasia (clinical presentation, diagnostics, treatment): PhD degree thesis. M., 1969.
4. *Гребенев А.Л.* Влияние лекарственных препаратов (ацетилхолин, адреналин, папаверин, нитроглицерин и морфин) на двигательную функцию пищевода. Сов мед 1987; 7:17-21.
4. *Grebenov A.L.* Effect of drugs (acetylcholine, epinephrine, papaverine, nitroglycerin and morphine) on motor function of the esophagus. Sov med., 1987; 7:17-21.
5. *Гребенев А.Л.* Клиническое значение исследования двигательной функции пищевода: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1964.
5. *Grebenov A.L.* Clinical role of esophageal motor function investigation: MD degree thesis. M., 1964.
6. *Коган Е.М.* Рентгенодиагностика заболеваний пищевода. М.: Медицина, 1968.
6. *Kogan E.M.* Radiological diagnosis of esophageal diseases. M.: Medicine, 1968.
7. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Методика изучения двигательной функции пищевода // Клиническая медицина: Пособие для последипломного образования / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. М.: Медпрактика-М, 2011. 36 с.
7. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Technique of esophageal motor function investigation // Clinical medicine: Manual for postgraduate education / ed. *V.T. Ivashkin*. M.: Medpraktika-M, 2011. 36 p.
8. *Трухманов А.С.* Тактика комплексного лечения ахалазии кардии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 24 с.
8. *Trukhmanov A.S.* Cardiac achalasia complex treatment approach: Author's abstract MD degree thesis. M., 1995.24 p.
9. *Трухманов А.С., Нечаев В.М., Евстратова С.Х.* Случай кандидомикоза пищевода у больного ахалазией кардии. Клин мед 1990; 3:131-3.
9. *Trukhmanov A.S., Nechayev V.M., Yevstratova S.H.* Case of esophageal candidiasis in the patient with cardiac achalasia. Klin med 1990; 3:131-3.
10. *Федорова О.Д.* Кардиоспазм. М.: Медицина, 1973.
10. *Fedorova O.D.* Cardiospasm. M.: Meditsina, 1973.
11. *Batista A.M., Aguiar C., Almeida E.A., Guariento M.E., Wanderley J.S., Costa S.C.* Evidence of Chagas disease in seronegative Brazilian patients with megaesophagus Int J Infect Dis 2010; 14(11):974-7.
12. *Booy J.D., Takata J., Tomlinson G., Urbach D.R.* The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. Dis Esophagus 2012; 25(3):209-13.
13. *De León A.R., de la Serna J.P., Santiago J.L., Sevilla C., Fernández-Arquero M., de la Concha E.G., Nunez C., Urcelay E., Vigo A.G.* Association between idiopathic achalasia and IL23R gene. Neurogastroenterol Motil 2010; 22(7):734-8.
14. *Eckardt V.F., Stauf B., Bernhard G.* Chest pain in achalasia: patient characteristics and clinical course. Gastroenterology 1999; 116:1300-4.
15. *Emami M.H., Raisi M., Amini J., Daghighzadeh H.* Achalasia and thyroid disease. World J Gastroenterol 2007; 13 (4):594-9.
16. *Farrokhi F., Vaezi M.F.* Idiopathic (primary) achalasia. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:36-8.
17. *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.
18. *Gockel I., Müller M., Schumacher J.* Achalasia — a disease of unknown cause that is often diagnosed too late. Dtsch Arztebl Int 2012;109 (12):209-14.
19. *Goldblum J.R., Rice T.W., Richter J.E.* Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. Gastroenterology 1996; 111:648-54.
20. *Hallal C., Kieling 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; 28(12):1211-7.
21. *Hurst A.* The treatment of achalasia of the cardia: so-called «cardiospasm». *Lancet* 1927; 1:618.
 22. *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.
 23. *Joel E. Richter.* Achalasia - An Update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16(3):232-42.
 24. *Kashyap P., Farrugia G.* Enteric autoantibodies and gut motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(2):397-410.
 25. *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.
 26. *Malagelada J.R., Bazzoli F., Elewaut A., Fried M., Krabshuis J.H., Lindberg G., Malfertheiner P., Sharma P., Vakil N.* World Gastroenterology Organization. Practice Guidelines: Dysphagia, 2007.
 27. *Mearin F., García-González M.A., Strunk M., Zárate N., Malagelada J.R., Lanas A.* Association between achalasia and nitric oxide synthase gene polymorphisms. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1979-84.
 28. *Moore S.W.* Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:873-83.
 29. *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.
 30. *Niwamoto H., Okamoto E., Fujimoto J., Takeuchi M., Furuyama J., Yamamoto Y.* Are human herpes viruses or measles virus associated with esophageal achalasia? *Dig Dis Sci* 1995; 40(4):859-64.
 31. *Paladini F., Cocco E., Cascino I., Belfiore F., Badiali D., Piretta L., Alghisi F., Anzini F., Fiorillo M.T., Corazziari E., et al.* Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:597-602.
 32. *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.
 33. *Park W., Vaezi M.F.* Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1404-14.
 34. *Robert E Kraichely, Gianrico Farrugia, Sean J Pittock, Donald O Castell, Vanda A Lennon.* Neural autoantibody profile of primary achalasia. *Dig Dis Sci* 2010; 55(2):307-11.
 35. *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.
 36. *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.
 37. *Seeman H., Traube M.* Hiccups and achalasia. *Ann Intern Med* 1991; 115:711-2.
 38. *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.
 39. *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.
 40. *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.
 41. *Tullio-Pelet A., Salomon R., Hadj-Rabia S., et al.* Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nat Genet* 2000; 26:332-5.
 42. *Uday C Ghoshal, Sunil B Daschakraborty, Renu Singh.* Pathogenesis of achalasia cardia. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (24):3050-7.
 43. *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; 23(2):122-6.
 44. *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.
 45. *Vantrappen G., Hellemans J., Deloof W., Valembois P., Vandembroucke J.* Treatment of achalasia with pneumatic dilatations. *Gut* 1971; 12:268-75.
 46. *Vela M.F., Vaezi M.F.* Cost-assessment of alternative management strategies for achalasia. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:2019-25.
 47. *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.
 48. *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.
 49. *Willis T.* Pharmaceutice ratioalis sive diatribe de medicamentarum operationibus in humano corpore. London: Hagia Comitit, 1674.
 50. *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.

Современные подходы к лечению функциональной диспепсии

А. А. Шептулин

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

Modern approaches to functional dyspepsia treatment

A. A. Sheptulin

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. Отразить современные подходы к лечению больных функциональной диспепсией (ФД).

Основные положения. Лечение пациентов с ФД должно быть комплексным и включать в себя общие мероприятия, применение лекарственных препаратов и психотерапевтических методов. При выборе конкретного препарата необходимо руководствоваться клиническим вариантом болезни. При болевом (язвенноподобном варианте) предпочтение отдается антисекреторным препаратам (в первую очередь, ингибиторам протонной помпы), при постпрандиальном дистресс-синдроме (дискинетическом варианте) – прокинетики. В резистентных случаях показаны психотропные препараты и психотерапевтические методы.

Заключение. В настоящее время необходимо продолжение исследований патогенеза ФД, что позволит сделать лечение более дифференцированным и улучшить его результаты.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, лечение, антисекреторная терапия, прокинетики, психотропные препараты.

The aim of review. To present modern approach to treatment of functional dyspepsia (FD).

Key points. Treatment of FD should be comprehensive and include general recommendations, application of drugs and psychotherapeutic methods. At a choice of specific drug clinical variant of disease should be taken into account. At pain-predominant (ulcer-like) variant antisecretory agents (first of all — proton pump inhibitors) are the drugs of choice, at postprandial distress syndrome (dysmotility-like variant) - prokinetics. In resistant cases psychotropic drugs and psychotherapeutic methods are indicated.

Conclusion. Investigation of FD pathogenesis should be continued that will provide more differentiated treatment approach and improve the results.

Key words: functional dyspepsia, treatment, antisecretory therapy, prokinetics, psychotropic drugs.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulin Arkady A — MD, PhD, professor, 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 street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III, 2006 г.) под **функциональной диспепсией (ФД)** понимают комплекс расстройств, включающих в себя боли или чувство жжения в подложечной области, ощущение переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями [36].

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных диспепсических жалоб выделяют два основных клинических варианта ФД: синдром боли в эпигастрии (прежнее название — язвенноподобный вариант) и постпрандиальный дистресс синдром (прежнее название — дискинетический вариант).

О *синдроме боли в эпигастрии* принято говорить в тех случаях, когда у больного, по меньшей мере 1 раз в неделю, отмечаются умеренные или выраженные боли или чувство жжения в эпигастриальной области. При этом боли не носят постоянный характер, не локализируются в других отделах живота, связаны с приемом пищи или возникают натощак, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди.

О *постпрандиальном дистресс-синдроме* можно вести речь тогда, когда у больного, по меньшей мере несколько раз в неделю, после еды при приеме обычного объема пищи возникают чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение. Синдром боли и постпрандиальный синдром могут сочетаться.

Несмотря на то, что многие гастроэнтерологи призывают рассматривать Римские критерии как критерии «позитивного диагноза» (т.е. ориентироваться преимущественно на них при постановке диагноза ФД и не прибегать к инструментальным методам исследования, если больной моложе 45–55 лет и у него отсутствуют «симптомы тревоги»), по нашему мнению, во избежание серьезных диагностических ошибок **диагноз ФД следует считать диагнозом исключения** и ставить его только тогда, когда после проведения лабораторных и инструментальных исследований (клинический и биохимический анализы крови, УЗИ органов брюшной полости, гастродуоденоскопия, а при необходимости и другие методы исследования) будут исключены заболевания, входящие в группу органической диспепсии (язвенная болезнь, опухоли желудка, хронический панкреатит и др.) [2].

Лечение ФД представляет нередко трудную задачу, особенно при рефрактерном течении заболевания. Оно включает в себя общие мероприятия, лекарственную терапию, а в ряде случаев психотерапевтические методы.

Общие мероприятия играют важную роль в лечении больных с ФД, и их строгое выполнение позволяет даже иногда отказаться от назначения лекарственных препаратов или снизить их дозы [14, 31]. К общим мероприятиям относится прежде всего *образование (education) пациентов*. Больным нужно на доступном уровне объяснить механизмы возникновения имеющихся у них диспепсических симптомов (гиперсекреция соляной кислоты, нарушения гастродуоденальной моторики, висцеральная гиперчувствительность и т.д.) и подчеркнуть неблагоприятное влияние на течение заболевания таких факторов, как курение и злоупотребление алкоголем. Если пациенты испытывают тревогу в связи с возможностью наличия у них серьезных заболеваний, требуется использовать метод *перубеждения (reassurance)*, которое достигается с помощью демонстрации им нормальных результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Существенную роль играет *ведение пищевого дневника*. С одной стороны, это делает участие самих пациентов в лечении более активным, а с другой, позволяет выявить продукты, способные провоцировать возникновение клинических симптомов. Больным рекомендуют дробное питание, соответствующее принципу «шесть маленьких приемов пищи лучше, чем три больших» с ограничением жирной и острой пищи.

В ряде случаев на передний план выходит задача *преодоления негативизма больных*. Всем врачам хорошо знакома картина, когда пациенты в ответ на рекомендации принимать тот или иной препарат со скучающим видом достают лист бумаги с записанными на нем лекарственными средствами, говоря при этом: «Все это я принимал, доктор, и ничего мне не помогает». В подобной ситуации необходимо повысить ответственность больного за результаты терапии, активно привлекая его к процессу принятия решения, например, такими словами: «У нас есть несколько вариантов продолжения лечения, давайте вместе решим, на каком из них мы остановимся».

Есть пациенты (в том числе с ФД), готовые информировать врача каждый день по малейшему поводу. В этих случаях в общении с больным приходится *устанавливать приемлемые границы* («Мы с Вами подробно обсудили тактику лечения на ближайший месяц, давайте понаблюдаем за результатами и через месяц встретимся снова»).

Вообще многие больные с ФД, как и пациенты с другими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, в частности с *синдромом раздраженного кишечника (СРК)*,

требуют неоправданно сверхвнимательного отношения к себе, что в условиях дефицита времени, отпущенного на врачебный прием, не всегда возможно.

Лекарственная терапия ФД предполагает применение антисекреторных препаратов, прокинетики, психотропных средств, а также проведение эрадикации *H. pylori*.

Антисекреторные препараты, которые назначаются больным с ФД, включают в себя блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и *ингибиторы протонной помпы* (ИПП). Результаты мета-анализа, включавшего 10 исследований, свидетельствовали о достоверно более высокой эффективности *H₂-блокаторов* по сравнению с плацебо [6]. В другом мета-анализе, в котором обобщались данные 22 исследований, более высокая эффективность *H₂-блокаторов* по сравнению с плацебо была отмечена в 15 из них [36]. Показатель NNT (number needed to treat — число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента исчезли жалобы) оказался равным 8 [43].

H₂-блокаторы, как известно, не являются в настоящее время препаратами первого выбора при проведении антисекреторной терапии, однако в Японии, например, они и сейчас с успехом применяются при лечении ФД, позволяя достичь эффекта в устранении диспепсических симптомов у 70% больных [15, 24]. Интересной, помимо прочего, представляется формулировка диагноза ФД, которую применяли авторы последней работы: «клинически манифестная форма хронического гастрита, соответствующая Римским критериям III». По-видимому, в Японии, как и в нашей стране, врачи, в отличие от стран Западной Европы, никогда не отойдут от использования термина «хронический гастрит» в качестве клинического диагноза.

Говоря о влиянии *ингибиторов протонной помпы*, необходимо отметить, что мета-анализ 7 работ, включавших в общей сложности 3241 случай ФД, свидетельствовал о достоверно более высокой их эффективности по сравнению с плацебо (соответственно 33 и 23%). При этом показатель NNT составил 7 [35]. ИПП продемонстрировали более выраженное действие в лечении больных с ФД, чем блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. Так, известное канадское многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование по применению омепразола (в суточной дозе 20 мг), ранитидина (150 мг 2 раза в сутки), цизаприда (20 мг 2 раза в сутки) и плацебо в течение 4 нед при лечении *H. pylori*-негативных больных с синдромом диспепсии (исследование CADET-HN) показало, что эффективность омепразола (51%) существенно превосходила таковую у ранитидина (36%), цизаприда (31%) и плацебо (23%) [48]. Даже в тех случаях, когда *H₂-блокаторы* исполь-

зовались в комбинации с прокинетиками, результаты применения ИПП все равно были более высокими [40]. При этом положительный эффект (в частности, при назначении рабепразола) достигался уже в первую неделю лечения [22, 32].

Согласно данным исследований, проведенных в нашей клинике, терапия ингибиторами протонной помпы сопровождалась у больных с ФД нормализацией показателей желудочной pH-метрии и ликвидацией ацидификации двенадцатиперстной кишки [3]. ИПП эффективны главным образом при болевом (язвенноподобном) варианте ФД (особенно при ночных болях), сочетании ФД и ГЭРБ, у больных с избыточной массой тела, но мало помогают при дискинетическом варианте [31, 32, 35, 46]. Применяют их обычно в стандартных дозах, однако в резистентных случаях могут быть назначены и более высокие дозы [43].

Необходимость **проведения эрадикации *H. pylori*** у больных с ФД длительное время оставалась предметом острых дискуссий. Согласительное совещание «Маастрихт IV» поставило точку в этом вопросе. Несмотря на то, что долговременный (в течение года) эффект эрадикации *H. pylori* в отношении исчезновения диспепсических жалоб прослеживается лишь у очень небольшой группы больных (у 1 из 12), целесообразность ее проведения определяется не только возможностью клинического улучшения, но и снижением риска развития язвенной болезни и рака желудка, особенно в регионах с высокой обсемененностью [28].

К тому же последние работы свидетельствуют о том, что частота положительного влияния эрадикации на клинические симптомы ФД значительно выше, чем предполагалось ранее. Так, L. E. Mazzoleni и соавт. [30] получили стойкий (в течение 12 мес) эффект (устранение симптомов ФД) у 49,0% больных, а в группе плацебо — лишь у 36,5%.

Правда, по мнению других авторов, влияние эрадикации *H. pylori* на выраженность симптомов ФД необходимо рассматривать дифференцированно, с учетом клинического варианта заболевания. По данным L. Lap и соавт. [25], эффективность эрадикации в отношении уменьшения выраженности боли и чувства жжения в эпигастрии (60,8 и 65,7%) значительно превышала таковую при применении плацебо (соответственно 33,3 и 31,8%), тогда как в отношении устранения чувства переполнения в эпигастрии после еды и раннего насыщения она не отличалась от результатов плацебо.

С учетом того, что резистентность к кларитромицину в России в целом не превышает 10%, рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации [5] предполагают в качестве схемы первой линии стандартную тройную терапию (ИПП, кларитромицин, амоксициллин).

Ее эффективность можно повысить за счет увеличения дозы ИПП и продолжительности лечения (до 10–14 дней) и добавления к этой схеме висмута трикалия дицитрата.

Как вариант эрадикационной схемы первой линии может быть использована классическая четырехкомпонентная схема, включающая в себя ИПП, висмута трикалия дицитрат, тетрациклин и метранидазол. Если при применении стандартной схемы тройной терапии и схемы квадротерапии с препаратами висмута достичь эрадикации не удастся, в качестве резервной может быть использована тройная схема с ИПП, амоксициллином и левофлоксацином.

Значение нарушений двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки в развитии ФД послужило основанием для изучения эффективности применения в лечении таких пациентов **прокинетиков** (препаратов, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта). Мета-анализ 10 работ свидетельствовал о более высокой их эффективности по сравнению с H_2 -блокаторами и плацебо [6]. Более поздний мета-анализ, обобщивший результаты 14 исследований, включавших 1053 больных с ФД, позволил сделать заключение, что эффективность прокинетиков в лечении этого заболевания составила 61%, что значительно превышало таковую по сравнению с плацебо (41%). Показатель NNT при лечении прокинетиками оказался равным 4 [33]. Учитывая, что нарушения гастродуоденальной моторики играют важную роль в патогенезе дискинетического варианта ФД, прокинетики показаны, в первую очередь, больным, у которых в клинической картине преобладают такие симптомы, как тяжесть и переполнение в подложечной области после еды, раннее насыщение.

Наибольшее распространение среди всех прокинетиков получили в настоящее время **антагонисты допаминовых рецепторов** (**метоклопрамид** и **домперидон**), причем если метоклопрамид обладает как центральным, так и периферическим антидопаминергическим действием, то домперидон влияет преимущественно на допаминовые рецепторы, расположенные в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Эффективность метоклопрамида и домперидона при ФД была подтверждена в целом ряде работ. Мета-анализ 4 исследований, включавших 211 пациентов с функциональной диспепсией, показал более высокие положительные результаты применения домперидона по сравнению с плацебо [49].

С учетом высокой (до 20–25%) частоты побочных эффектов метоклопрамида, особенно в педиатрической практике, а также у лиц пожилого и старческого возраста, и их выраженности (экстрапирамидные нарушения, гиперпро-

лактинемия) этот препарат применяется все реже и реже [23].

В свою очередь, получил распространение новый прокинетик с комбинированным механизмом действия **итоприда гидрохлорид** (**ганатон**) являющийся одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации.

Результаты крупного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования по применению итоприда гидрохлорида при ФД свидетельствовали о том, что через 8 нед лечения клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились у 57, 59 и 64% больных, получавших препарат соответственно в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в день, что достоверно превышало эффект плацебо (41%) [18].

По нашим наблюдениям, прием итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед способствовал полному исчезновению жалоб у 46,6% больных с ФД и значительному уменьшению их выраженности у 47,3% пациентов. При этом он оказывал хорошее действие и в отношении других функциональных гастроэнтерологических жалоб (тошнота, изжога, метеоризм, нарушения стула), часто сопутствующих функциональной диспепсии [1].

В настоящее время опубликован мета-анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 2620 больных с ФД, которые получали итоприда гидрохлорид, и 1248 больных, принимавших плацебо. Его результаты свидетельствуют о том, что итоприда гидрохлорид обладает достоверно большей эффективностью в отношении улучшения общего состояния, уменьшения тяжести в эпигастрии после еды и чувства раннего насыщения. Частота побочных реакций в обеих группах оказалась одинаковой [20].

Агонисты 5-НТ₄-рецепторов, способствующие освобождению ацетилхолина за счет активации определенного подтипа серотониновых рецепторов (5-НТ₄-рецепторов), локализованных в нейронных сплетениях мышечной оболочки желудочно-кишечного тракта (**цизаприд**, **тегасерод**), продемонстрировали высокую эффективность при лечении ФД, однако они были изъяты из обращения (цизаприд — в 2000 г., тегасерод — в 2007 г.) в связи с серьезными побочными проявлениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Что касается **прукалоприда**, относящегося к этой группе и лишенного побочных эффектов, свойственных цизаприду и тегасероду, то клинический опыт его применения при ФД пока отсутствует.

Сегодня изучается возможность использования при ФД антагониста ингибиторных мускариновых рецепторов **акотиамида гидрохлорида** (**Z-338**). Показано, что его применение в дозе 100 мг 3 раза в день улучшает аккомодацию желудка, усилива-

ет эвакуаторную функцию и уменьшает выраженность таких симптомов, как тяжесть в подложечной области после еды и раннее насыщение [7, 29]. В настоящее время в Японии, Европе и США проводится III фаза клинических исследований по применению этого препарата при ФД.

Агонист 5-НТ (1A)-рецепторов *буспирон* улучшает аккомодацию желудка, способствуя ослаблению фундального отдела. Его применение в дозе 10 мг 3 раза в день в течение 4 нед приводило к уменьшению тяжести в эпигастрии после еды и раннего насыщения [35]. Проводятся клинические исследования эффективности назначения при лечении ФД других прокинетики: агонистов мотилиновых рецепторов (GSK962040), агонистов грелиновых рецепторов (TZP-101, TZP-102), других агонистов 5-НТ (1A)-рецепторов (тандоспирона, R137696).

В последние годы в лечении больных с ФД стал успешно применяться препарат STW 5 (Иберогаст), который представляет собой растительный препарат, в состав которого входят аптечная ромашка (*Matricaria chamomilla*), горькая иберийка (*Iberis amara*), лекарственный дягиль (*Angelica archangelica*), обыкновенный тмин (*Carum carvi*), пятнистая расторопша (*Silybum marianum*), лекарственная мелissa (*Melissa officinalis*), перечная мята (*Mentha piperita*), майский чистотел (*Chelidonium majus*), голая солодка (*Glycyrrhiza glabra*). Экстракты этих трав оказывают терапевтическое влияние на различные отделы желудочно-кишечного тракта, способствуя уменьшению выраженности симптомов ФД и *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) [37].

Опубликованы результаты нескольких плацебоконтролируемых исследований, показавших более высокую эффективность Иберогаста по сравнению с плацебо в отношении уменьшения выраженности клинических симптомов ФД, оцененной в баллах по 5-балльной шкале [8, 11, 26]. Эффективность Иберогаста была подтверждена и данными мета-анализа [19]. Сравнительная оценка эффективности применения Иберогаста и цизаприда в лечении больных ФД продемонстрировала отсутствие каких-либо значимых различий, при том, что частота побочных эффектов при лечении Иберогастом была существенно ниже, чем при терапии цизапридом [39]. Иберогаст оказался эффективным и в лечении больных с СРК [27], который, как свидетельствуют работы последних лет, часто сочетается с ФД. Достоинством Иберогаста следует считать очень низкую (0,04%) частоту побочных эффектов [37].

Повышенный уровень депрессии и тревоги, а также стрессовые факторы, отмеченные многими авторами у больных с ФД, явились основанием для изучения эффективности у таких больных

психотропных препаратов, а также психотерапевтических методов лечения.

По мнению N.J. Talley и соавт. [37], при ФД показаны *трициклические антидепрессанты* (ТЦА), поскольку они уменьшают выраженность тревоги, депрессии и аффективных нарушений, нормализуют сон, а также обладают центральным анальгетическим действием. Мета-анализ 3 рандомизированных контролируемых исследований свидетельствовал о способности ТЦА устранять симптомы ФД. При этом данные препараты оказывали влияние в субтерапевтических дозах (т.е. ниже тех, которые назначаются при лечении депрессии) [18]. Хотя потенциально ТЦА могут замедлять эвакуацию из желудка, их эффективность не зависела от исходного состояния последней (замедленная или нормальная) [38].

По другим данным, amitриптилин, применявшийся у больных с ФД в дозе 25 мг/сут в течение 8 нед, не влиял на висцеральную чувствительность и не способствовал уменьшению выраженности симптомов диспепсии за исключением тошноты [10].

Что касается *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина* (СИОЗС), то назначение препарата этой группы *флуоксетина* в лечении 40 больных с ФД было эффективным лишь при исходно повышенном уровне депрессии [50]. Два недавно опубликованных рандомизированных плацебоконтролируемых исследования, в которых у больных с ФД в течение 8 нед применялись препараты из группы СИОЗС *сертралин* и *венлафаксин*, не выявили каких-либо различий между эффективностью данных лекарственных средств и плацебо [45, 47].

Исследования, выполненные в нашей клинике, показали хорошие результаты длительного (в течение 6 мес) применения препаратов из группы ТЦА (*доксепина*) и СИОЗС (*флувоксамина*): у больных с ФД уменьшались проявления депрессии, а также выраженность гастроэнтерологических и негастроэнтерологических жалоб [4].

Эффективности использования *психотерапевтических методов* при лечении ФД посвящены единичные работы. Опубликованные результаты 4 рандомизированных контролируемых исследований, в которых применялись индивидуальная релаксационная терапия [9], когнитивная терапия [17], психодинамическая межличностная терапия [16], гипнотерапия [12], свидетельствовали о положительном влиянии данных способов лечения на выраженность диспепсических симптомов. Однако, учитывая незначительное число больных в наблюдавшихся группах, делать какие-либо выводы о целесообразности широкого использования этих методов преждевременно. Оценка их эффективности требует проведения дальнейших контролируемых исследований [36, 41].

Кроме того, применение психотропных препаратов и психотерапевтических методов в лечении

больных с ФД сталкивается еще с одной проблемой. Большинство таких пациентов склонны объяснять свои жалобы сугубо соматическими причинами. Малейший намек на возможную роль психологических факторов в развитии заболевания и целесообразность консультации психотерапевта или психоневролога (не говоря — психиатра) нередко приводит к тому, что больные замыкаются, собирают с обиженным видом со стола кипу результатов своих многочисленных исследований и отправляются к другому гастроэнтерологу, который, по их мнению, сможет, наконец, разобраться и поставить «правильный» диагноз соматического заболевания. Даже при согласии на применение психотропных препаратов приверженность к лечению оказывается у таких пациентов низкой, и они самостоятельно прерывают их прием.

Систематизируя тактику лечения при ФД, следует подчеркнуть, что ему должно предшествовать тщательное обследование больных с исключением серьезной органической патологии (в первую очередь, онкологической). Терапия должна включать в себя доступное объяснение пациентам механизмов возникновения клинических симптомов болезни, мероприятия по нормализации образа жизни (оптимальный режим труда и отдыха, устранение психотравмирующих факторов, борьбу с вредными привычками и алиментарными погрешностями), что само по себе должно привести к улучшению самочувствия.

При назначении лекарственных препаратов следует руководствоваться вариантом ФД. При синдроме боли (язвенноподобном варианте) целесообразно назначение антисекреторных препаратов (прежде всего ИПП) в стандартных дозах. Больным с постпрандиальным дистресс-синдромом (дискинетическим вариантом) показан прием прокинетики, например итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки. Прокинетики и ИПП могут комбинироваться, особенно при смешанном варианте ФД. Продолжительность основного курса должна составлять в среднем около 4 нед. В последующем в зависимости от самочувствия пациентов, наличия или отсутствия рецидивов симптомов диспепсии выбирается индивидуальная схема поддерживающей терапии (в режиме «по

требованию», постоянная поддерживающая терапия в половинных дозах и т.д.).

Хотя эрадикационная терапия сама по себе сравнительно редко способствует устранению диспепсических симптомов, целесообразность ее проведения, как указывалось выше, диктуется замедлением прогрессирования сопутствующего хронического гастрита, снижением риска возникновения язвенной болезни и рака желудка.

При сохранении диспепсических симптомов на фоне приема антисекреторных препаратов и прокинетики необходима повторная тщательная оценка имеющихся данных и решение вопроса о более углубленном обследовании. При подтверждении первоначального диагноза ФД может ставиться вопрос о дополнительной консультации психиатра и назначении психофармакологического или психотерапевтического лечения.

Заключение

Завершая обзор, можно согласиться с мнением известных гастроэнтерологов М. Camilleri и V. Stanghellini [13], что, несмотря на большое число проведенных исследований, эффективность лечения ФД (как и всех функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта) остается не очень высокой. На наш взгляд, это обусловливается комплексом причин: недостаточно полным обследованием больных (особенно при отказе от инструментальных методов исследования), частым сочетанием ФД с другими функциональными заболеваниями (в частности, с СРК) и ГЭРБ, что не всегда учитывается при назначении лечения, существованием не двух, а значительно большего числа подгрупп ФД, требующих особого подхода к выбору лекарственных препаратов. Так, обнаружение у больных с ФД повышенного содержания эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, возможно, прольет свет на роль иммунного звена и микробиоты в развитии заболевания [34].

Дальнейшие исследования позволят лучше понять патогенез ФД и улучшить результаты лечения этого одного из наиболее распространенных заболеваний.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.* Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией. Фарматека 2009; 13:50-4.
1. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S.* Efficacy of ganaton (itopride hydrochloride) in the treatment of functional dyspepsia. Farmateka 2009; 13:50-4.
2. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А.* Функциональная диспепсия. М., МЕДпресс, 2011.
2. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis V.A.* Functional dyspepsia. M., MEDpress, 2011.
3. *Картавенко И.М.* Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у лиц с функциональной диспепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008:23 с.
3. *Kartavenko I.M.* Morphofunctional assessment of duodenum in patients with functional dyspepsia: Author's abstract. MD degree thesis. M., 2008:23 p.
4. *Охлобыстина О.З.* Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007:24 с.
4. *Okhlobystina O.Z.* Selected features of pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of

- functional dyspepsia syndrome: Author's abstract. MD degree thesis. M., 2007:24 p.
5. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-91.
 5. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):87-91.
 6. Allescher H.-D., Böckenhoff A., Knapp G., et al. Treatment of non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of placebo-controlled prospective studies. Scand J Gastroenterol 2001; 36:934-41.
 7. Altan E., Masaoka T., Farre R., Tack J. Acotiamide, a novel gastroprokinetic for the treatment of patients with functional dyspepsia: postprandial distress syndrome. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 6:533-44.
 8. Von Armin U., Peitz U., Vinson B., et al. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. Amer J Gastroenterol 2007; 112:1268-75.
 9. Bates S., Sjoden P.-O., Nyren O. Behavioral treatment of non-ulcer dyspepsia. Scand J Behav Ther 1988; 17:155-65.
 10. Braak B., Klooker T., Lei A., et al. Effect of amitriptyline on drinking capacity and symptoms in patients with functional dyspepsia. DDW – New Orleans, 2010. Abstract 1067.
 11. Braden B., Caspary W., Börner N., et al. Clinical effects of STW 5 (Iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. Neurogastroenterol. Motil. 2009; 21:632-5.
 12. Calvert E., Houghton L., Cooper P., et al. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. Gastroenterology 2002; 123:1778-85.
 13. Camilleri M., Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10:187-94.
 14. Connolly M.P., Bhatt A., Simmonds R. Implementing UK National dyspepsia guidelines for returning patients to self-care: findings from an educational intervention and 12-month follow-up clinical re-audit. Gut 2009; 58 (suppl. 58). Abstract P0129.
 15. Futagami S., Shimpuku M., Song J.M., et al. Nizatidine improves clinical symptoms and gastric emptying in patients with functional dyspepsia accompanied by impaired gastric emptying. Digestion 2012; 86:114-21.
 16. Hamilton J., Guthrie E., Creed F., et al. A randomised controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. Gastroenterology 2000; 119:661-9.
 17. Haug T.T., Wilhelmsen I., Sveback S., et al. Psychotherapy in functional dyspepsia. J Psychosomat Res 1994; 38:735-44.
 18. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T., et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. N Engl J Med 2006; 354:832-40.
 19. Holtmann G., Nandurkar S., Talley N.J., et al. Herbal medicine for the treatment of functional dyspepsia: a systemic review of the literature and meta-analysis. Gastroenterology. 2007; 132 (4) Suppl. 2 (Abstract W1204)
 20. Huang X., Lv B., Zhang S., et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis World J Gastroenterol 2012; 18:7371-7.
 21. Jackson J.L., O'Malley P.G., Tomkins G., et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. Am J Med 2000; 108:65-72.
 22. Kamiya T., Shikano M., Mizushima T., et al. Comparison of rabeprazole and itopride in the treatment of functional dyspepsia sub-analysis: Nagoya multicentre randomised comparative trial. DDW – New Orleans, 2010. Abstract T1095.
 23. Karamanolis G., Tack J. Proton pump inhibitors – now and in the future. Dig Dis 2006; 24:297-307.
 24. Kinoshita Y., Chiba T. Therapeutic effects of famotidine on chronic symptomatic gastritis: subgroupe analysis from FUTURE study. J Gastroenterol 2012; 47:377-86.
 25. Lan L., Yu J., Chen Y.L. Symptom-based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. World J Gastroenterol 2011; 17:3242-7.
 26. Madisch A., Melderis H., Mayr G. et al. Ein Phytotherapeutikum und seine modifizierte Rezeptur bei funktioneller Dyspepsie. Z.Gastroenterologie 2001; 39:1-8
 27. 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.
 28. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV Florens Consensus Report. Gut 2012; 61:646-64.
 29. Matsueda K., Hongo M., Tack J., et al. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. Gut 2012; 61:821-8.
 30. Mazzoleni L.E., Sander G.B., Francesconi C.F., et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HERDES trial. Arch Intern Med 2011; 28:1929-36.
 31. McQuaid K.R. Dyspepsia. In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Eds. M. Feldman et al. 7th ed. Philadelphia–London–Toronto–Montreal–Sydney–Tokyo, 2002:102-18.
 32. Miwa H., Nagahara A. Symptomatic response pattern to PPI in FD/NERD patients is not so simple – when should we change the treatment option? DDW – New Orleans, 2010. Abstract T1016.
 33. Moayyedi P. Dyspepsia. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28:602-7.
 34. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. Gastroenterology 2004; 127:1329-37.
 35. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., et al. Systemic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:1215-27.
 36. Mönkemüller K., Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia. World J Gastroenterol 2006; 12:2694-700.
 37. Ottlinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.-D. STW 5 (Iberogast) – a safe and effective standart in the treatment of functional gastrointestinal disorders. Wiem Med Wochenschr 2012. DOI 10. 1007/s10354-012-0160-x.
 38. Patel A., Kushnir V., Sayuk G.S. The impact of gastric emptying studies in the management of functional dyspepsia. DDW – New Orleans, 2010. Abstract W1399.
 39. Rösch W., Vinson B., Sassini I. A randomized clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. Z.Gastroenterol. 2002; 40:401-8.
 40. Sakaguchi M., Takao M., Ohyama Y. Comparison on PPIs and H₂-receptor antagonists plus prokinetics for dysmotility-like dyspepsia. World J Gastroenterol 2012; 18:1517-24.
 41. Soo Sh., Forman D., Delaney C., Moayyedi P. A systemic review of psychological therapies for non-ulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 2004; 99:1817-22.
 42. Tack J., Janssen P., Masaoka T., et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug in patients with functional dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10:1239-45.
 43. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006; 130:1466-79.

44. Talley N.J., Herrick L., Locke G.R. Antidepressants in functional dyspepsia. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4:5-8.
45. Tan V.P., Cheung T.K., Wong W.M., et al. Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *World J Gastroenterol* 2012; 18:127-33.
46. Tominaga K., Suzuki H., Umegaki E., et al. Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia – a double-blind randomized placebo-controlled multi-center trial in Japan: The CAESAR study. DDW – New Orleans, 2010. Abstract 383.
47. Van Kerkhoven L.F., Laheij R.J., Aparico N. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:746-52.
48. Veldhuyzen van Zanten S.J., Chiba N., Armstrong D., et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in *Helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN study. *Am J Gastroenterol* 2005; 2005:1477-89.
49. Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:689-96.
50. Wu C., Chou L., Chen H., et al. Effect of fluoxetine on symptoms, sleep and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:278-83.

РЖГГК № 6 2014

Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дицитрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата

А. В. Кононов, С. И. Мозговой, Л. Б. Рыбкина, С. С. Бунова, А. Г. Шиманская
ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, Омск, Российская Федерация

Estimation of cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on gastric mucosa at *H. pylori* eradication and long-term drug intake

A. V. Kononov, S. I. Mozgovoi, L. B. Rybkina, S. S. Bunova, A. G. Shimanskaya

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

Цель исследования. Идентифицировать клеточную «мишень» терапии препаратом висмута трикалия дицитратом (Де-Нол) — защиту ДНК клеток генеративной зоны слизистой оболочки (СО) желудка от повреждений продуктами «кислородного взрыва» в нейтрофильных лейкоцитах при продолжении приема препарата в течение 4 нед после окончания эрадикационной терапии.

Материал и методы. Обследованы 53 пациента после успешно проведенной эрадикационной терапии по поводу хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита: у 28 из них было продолжено лечение препаратом Де-Нол, 25 составили группу сравнения. При проведении фиброгастро-скопии в динамике взяты биоптаты из 5 точек СО желудка по протоколу OLGA-system. В биоптатах оценивали наличие инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами исключительно генеративных зон слизистой оболочки. Границы генеративной зоны определяли по наличию окружающих эпителий

Aim of investigation. To identify cellular «target» of bismuth tripotassium dicitrate (De-nol) therapy – DNA protection of generative zone cells of *stomach mucosa* (SM) from damages by oxidative burst products in neutrophilic leukocytes at continued intake of the drug for 4 wks after the ending of eradication therapy.

Material and methods. Overall 53 patients after successful eradication therapy for chronic *H. pylori*-associated gastritis were investigated: in 28 of them De-nol treatment was continued, 25 were included to the group of comparison. At control upper GI endoscopy biopsy samples were taken from 5 SM points according to OLGA-system protocol. In biopsy specimens presence of neutrophilic infiltration was estimated in mucosal generative zones exclusively. Borders of a generative zone were determined by the presence of myofibroblasts surrounding glandular epithelium which were identified immunohistochemically, using smooth-muscle actin as a marker. Cells with damaged DNA were revealed by immunohistochemical detection of P53 protein.

Кононов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия». Контактная информация: profavkononov@mail.ru; 644043, г. Омск, ул. Партизанская, 20

Kononov Alexey V — MD, PhD, professor, head of the chair of pathological anatomy, State educational state-funded institution of higher professional education «Omsk state medical academy»
Contact information: profavkononov@mail.ru; 644043, Omsk, Partizanskaya street, 20

Мозговой Сергей Игоревич — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия». Контактная информация: ogmapath@mail.ru; 644043, г. Омск, ул. Партизанская, 20

Mozgovoi Sergey I — MD, PhD, professor of chair of pathological anatomy, State educational state-funded institution of higher professional education «Omsk state medical academy»

Contact information: ogmapath@mail.ru; 644043, Omsk, Partizanskaya street, 20

желез миофибробластов, которые идентифицировали иммуногистохимически, используя в качестве маркера гладкомышечный актин. Клетки с поврежденной ДНК оценивали иммуногистохимической детекцией в них белка P53.

Результаты. В обеих группах не было обнаружено корреляционной зависимости между инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами СО желудка и количеством P53-позитивных клеток в генеративной зоне ($-0,14 \leq r \leq 0,08$). Сравнение кумулятивных индексов метки P53 в эпителии генеративных зон слизистой оболочки после проведенной терапии не показало достоверной разницы между группами. Лишь при сравнении уровня экспрессии P53 в каждой точке взятия биоптата статистически значимые различия до и после проведения лечения (парный *W*-критерий Вилкоксона) были найдены только в группе пациентов с продолженной терапией.

Выводы. Детекция поврежденной ДНК в клетках генеративной зоны СО желудка путем иммуногистохимического определения P53-позитивных клеток позволяет установить достоверное снижение их числа в биоптатах пациентов, принимавших назначенный препарат после окончания эрадикационной терапии, что может быть интерпретировано как проявление эффекта защиты клеток генеративной зоны СО желудка — цитопротективная «мишень» препарата висмута.

Ключевые слова: хронический гастрит, повреждение ДНК, эрадикационная терапия, препарат висмута трикалия дицитрата (Де-Нол), цитопротекция.

Results. No correlation between neutrophilic infiltration of SM and p53-positive cells quantity in generative zone ($-0,14 \leq r \leq 0,08$) was revealed in both groups. Comparison of cumulative scores of P53 label in generative zones epithelium after treatment demonstrated no significant difference between groups. Only at comparison of P53 expression level in each sampling point statistically significant differences before and after treatment (Wilcoxon *W*-matched-pairs ranks criterion) have been found only in group of patients who continued treatment.

Conclusions. Detection of the damaged DNA in SM generative zone cells by immunohistochemical assay of P53-positive cells allows to establish significant decrease of their number in biopsies of the patients, who received the drug after cessation of eradication therapy that can be considered as a marker of protective effect for generative zone cells — cytoprotective «target» of bismuth drug.

Key words: chronic gastritis, DNA damage, eradication therapy, bismuth tripotassium dicitrate drug (De-nol), cytoprotection.

При хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите повреждение эпителия слизистой оболочки (СО) желудка может быть индуцировано самой бактерией, продуктами ее жизнедеятельности и клетками воспалительного инфильтрата слизистой, прежде всего — нейтрофильными лейкоцитами, индуцирующими процессы *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) на мембране эпителиальной клетки продуктами происходящего в них «кислородного взрыва». Свободные радикалы способны приводить к двунитевым разрывам ДНК, ассоциированным в том числе с возникновением нелетальных мутаций генома и индукцией опухолевого роста [9].

Существует представление о цитопротективных свойствах солей висмута, при этом непосредственный механизм действия ионов висмута на желудочный эпителий изучен в культуре клеток [2]. Пятнадцать лет назад появились работы, в которых в культуре клеток был обнаружен феномен связывания ионами висмута свободных радикалов — торможения ПОЛ на мембранах эпителиальных клеток [7, 14]. Примечательно, что клинических оценок именно этого эффекта фармакосредств на основе висмута нет, и назначение таких препаратов (в том числе в составе схем эрадикационной терапии) основано прежде

всего на доказанной антибактериальной (бактерицидной) активности изучаемого фармакопрепарата [10].

Способности солей висмута обеспечивать защиту СО желудка тоже хорошо известны с клинических позиций [1, 5]. В соответствии с рекомендациями Российской Гастроэнтерологической Ассоциации после окончания эрадикационной терапии возможно продолжение лечения препаратом висмута до 4–8 нед для обеспечения защиты слизистой желудка [1]. Тем больший интерес вызывает изучение клеточных «мишеней» цитопротективных свойств исследуемого препарата.

Целью работы являлась идентификация клеточной «мишени» терапии препаратом висмута (Де-Нол) — защиты ДНК клеток генеративной зоны слизистой оболочки желудка от повреждений продуктами «кислородного взрыва» в нейтрофильных лейкоцитах при продолжении приема препарата в течение 4 нед после окончания эрадикационной терапии.

Материал и методы исследования

Исследование было выполнено в дизайне проспективного когортного рандомизированного. При рутинной морфологической оценке гастробиопта-

тов, а также регистрации результатов иммуногистохимических реакций применялся метод «ослепления» патолога (врач-патологоанатом не знал, к какой именно группе относится биопсийный материал).

Материалом являлись 530 гастробиоптатов, полученных от 53 больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным атрофическим гастритом и верифицированных при морфологическом исследовании. Когорту составили пациенты с успешно проведенной эрадикационной терапией. Контроль эрадикации осуществлен двумя методами — гистобактериоскопическое определение *H. pylori* и иммуногистохимическая идентификация антигенов бактерий.

В соответствии с рекомендациями Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых [1] и Европейскими рекомендациями — Маастрихт IV [10] при хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите назначалась схема эрадикационной терапии первой линии, включающая ингибитор протонной помпы (омепразол) 20 мг 2 раза в день за 30 мин до еды, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день и кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней.

Пациенты методом «лотерейной» рандомизации (методом конвертов) были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту. В *первую* — группу с пролонгированной терапией препаратом висмута (28 человек) — вошли пациенты, которые кроме эрадикационной терапии первой линии продолжали лечение препаратом висмута (Де-Нол) в дозе 120 мг по 2 табл. 2 раза в день за 30 мин до еды на протяжении до 4 нед. *Группа сравнения* (25 человек) была представлена пациентами, которым назначалась схема эрадикационной терапии первой линии в течение 10 дней.

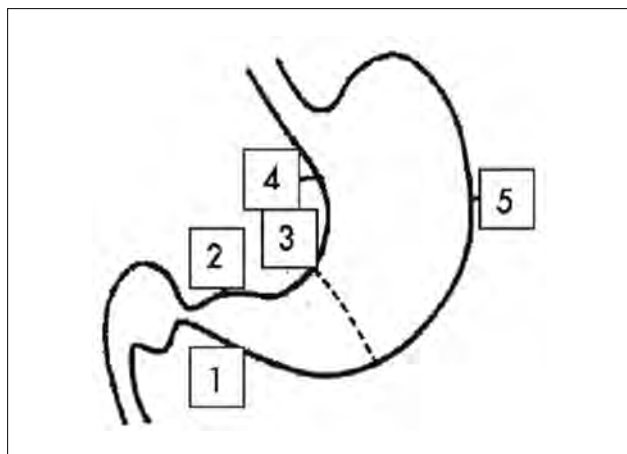


Рис. 1. Схема забора материала при биопсийном исследовании: 1, 2 — большая и малая кривизна антрального отдела желудка; 3 — угол желудка; 4, 5 — большая и малая кривизна (или передняя и задняя стенка) тела желудка

При эндоскопическом исследовании из 5 точек (рис. 1) забор биоптатов производили по протоколу OLGA-system [13]. Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (pH 7,2–7,4) в течение 12 ч, заливали в парафин по общепринятой методике. Парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Наличие колонизации *H. pylori* слизистой желудка определяли на биопсийном материале с применением быстрого уреазного теста гистобактериоскопически (окраска 0,1% толуидиновым синим) и с использованием иммуногистохимического метода (поликлональные антитела к *H. pylori*, Spring Bioscience, США).

Иммуногистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах. Демаскировку антигенов осуществляли в цитратном буфере (pH 6,0) при кипячении на водяной бане в течение 40 мин. Использовали систему визуализации UnoVue HRP Polymer (Diagnostic Biosystems, США). В качестве хромогена применялся 3,3-диаминобензидина тетрагидрохлорид, входящий в коммерческий набор детекции. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 15–30 с.

В качестве маркера повреждения ДНК [12] эпителиальной клетки СО желудка использовали мышиные моноклональные антитела к P53 (клон DO-7, DAKO, Дания). Определяли индекс метки P53 путем оценки доли (в процентах) положительно окрашенных P53-позитивных ядер эпителиоцитов слизистой желудка в 10 случайно выбранных полях зрения (≥ 1000 клеток) в генеративном компартменте — зоне перешейка желез, которую маркировали путем детекции гладкомышечного актина (SMA, клон 1A4, DAKO, Дания) в миофибробластах, ассоциированных с генеративной зоной СО желудка. Подсчет индекса метки P53 проводили лишь в клетках слизистой, соответствующих желудочному фенотипу (участки кишечной метаплазии исключали). Кумулятивным индексом метки P53 считали сумму индексов данного маркера в 5 точках взятия биопсийного материала.

Для расчета достоверности различий между счетными морфологическими признаками применялись непараметрические критерии, позволяющие обойтись без предположения о каком-либо характере распределения счетных признаков и имеющие вместе с тем достаточную степень чувствительности [11]. В частности, для проверки нулевой гипотезы об отсутствии разницы между генеральными параметрами, оцениваемыми по выборочным показателям, в случаях сравнения выборок с попарно связанными вариантами (до и после эрадикации) использовали парный *W*-критерий Вилкоксона. При сравнении выборок исследуемой группы и группы сравнения, не имевших парной связи, применяли непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Нулевой счи-

тали гипотезу о совпадении медианных значений двух независимых выборок. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p=0,05$. При корреляционном анализе использовали определение коэффициента корреляции Пирсона (r).

Для расчетов использованы программы Excel 2007 и STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее значимым морфологическим эффектом успешной эрадикации *H. pylori* в биоптатах обеих групп явилось исчезновение нейтрофильных лейкоцитов из собственной пластинки СО желудка (см. таблицу). В исследуемой группе и группе сравнения при парной оценке (парный W -критерий Вилкоксона) в каждой точке забора биопсийного материала было зафиксировано статистически значимое ($p<0,05$) снижение активности хронического гастрита.

Сохранение мононуклеарного воспалительного инфильтрата (лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги) в слизистой оболочке пациентов обеих групп указывает на наличие так называемого экс-геликобактерного гастрита [6]. Оказалось, такой вариант гастрита чаще встречался в группе, где было продолжено лечение препаратом висмута. Однако с учетом выполненной рандомизации большая частота встречаемости экс-геликобактерного гастрита в исследуемой группе свидетельствует, вероятно, о случайном совпадении. Это обстоятельство никак не повлияло на проведение исследования, так как с помощью

препарата висмута изучалась защита от действия продуктов «кислородного взрыва», происходящего только в нейтрофильных лейкоцитах.

Изменение стадии хронического гастрита (уровень атрофии абсолютной и метапластической) не имело каких-либо закономерностей, и различия до и после эрадикационной терапии отражали скорее всего мозаичность распространения атрофических фокусов и достаточно существенную погрешность при эндоскопической оценке топографии зон взятия образцов СО желудка по протоколу OLGA-system [4].

Поскольку объектом поиска морфологически идентифицируемого результата — клеточной «мишени» терапии препаратом висмута служили клетки генеративной зоны слизистой оболочки желудка, мембранные структуры и ДНК которых повреждают продукты перекисного окисления липидов и триггерами которых является «кислородный взрыв» в нейтрофильных лейкоцитах [9], очевидной была попытка установить существование корреляционной зависимости между уровнем инфильтрации слизистой оболочки нейтрофильными лейкоцитами и уровнем клеток в генеративных зонах, имеющих повреждение ДНК (метка Р53). Однако такой корреляционной зависимости установлено не было. Коэффициент Пирсона был в пределах $-0,14 \leq r \leq 0,08$.

Отсутствие корреляционной зависимости между, казалось бы, биологически связанными феноменами может быть объяснено следующим образом. Факт наличия нейтрофильных лейкоцитов даже в генеративной зоне СО желудка не отражает обязательного повреждения ДНК эпителиальной клетки. Эффект повреждения и репа-

Морфологические признаки хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита до и после проведения эрадикационной терапии в исследуемой группе и группе сравнения

Градация признака	Группа с пролонгированной терапией препаратом Де-Нол ($n=28$)		Группа сравнения ($n=25$)	
	до эрадикации	после эрадикации	до эрадикации	после эрадикации
Активность:				
отсутствует	3	23	2	21
слабая	15	5	14	4
умеренная	8	0	8	0
выраженная	2	0	1	0
Воспаление:				
слабое	8	12	12	15
умеренное	15	12	12	10
выраженное	2	1	1	0
Стадия гастрита:				
I	9	8	7	8
II	10	11	11	8
III	8	9	7	9
IV	1	0	0	0

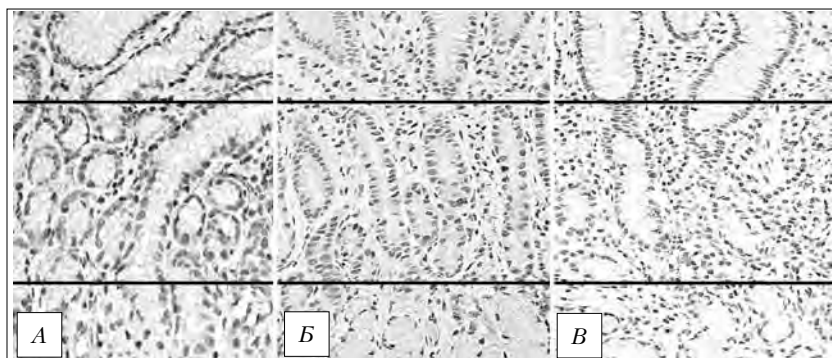


Рис. 2. Морфологическая идентификация генеративного компартмента слизистой оболочки желудка на тангенциальных срезах и детекция в них клеток с поврежденной ДНК (P53-позитивные): А — SMA (гладкомышечный актин) — маркёр миофибробластов, ассоциированных с генеративным компартментом желез желудка (зона перешейка), $\times 300$; Б — метка P53 в клетках генеративной зоны антрального отдела желудка пациента с успешной эрадикацией без применения препарата висмута (группа сравнения), $\times 300$; В — метка P53 в клетках антрального отдела желудка пациента с успешной эрадикацией и пролонгированным применением препарата Де-Нол — исследуемая группа, $\times 300$. Линии ограничивают генеративный компартмент слизистой оболочки желудка

рации ДНК может носить отсроченный (по отношению к присутствию нейтрофильного лейкоцита) характер. С другой стороны, хорошо известно, что даже интраэпителиальные нейтрофильные лейкоциты могут гибнуть путем апоптоза [8], т.е. без возникновения «кислородного взрыва», запускающего процессы ПОЛ.

Для идентификации клеточной «мишени» цитопротективного эффекта препарата висмута необходимо было выявить клетки именно генеративного компартмента слизистой желудка. В норме он расположен в области перешейка желез, но

изменяет свои границы в фовеолярном направлении при воспалении, вызванном *H. pylori* [3]. Неопределенность границ пролиферативного компартмента увеличивается в результате большого количества тангенциальных срезов, полученных из нечетко ориентированных фрагментов слизистой оболочки [4].

Чтобы избежать произвольной трактовки границ генеративной зоны, в качестве маркёра таких границ использовали определение миофибробластов, плотно прилежащих к базальной мембране исключительно генеративного эпителия. Для идентификации популяции миофибробластов применили иммуногистохимическое определение в них белка SMA — гладкомышечного актина (рис. 2, А).

Подобный методический подход определения границ популяции коммитированных клеток СО желудка с помощью маркирования миофибробластов собственной пластинки является сравнительно устойчивым и использовался другими авторами [15].

Получив таким образом границы пролиферативного компартмента желез на серийных срезах, в этих зонах оценивали количество клеток, экспрессирующих белок P53 в разных группах до и после проведения соответствующей терапии (рис. 2, Б, В), а также выполняли сравнительную оценку кумулятивных индексов метки P53 между

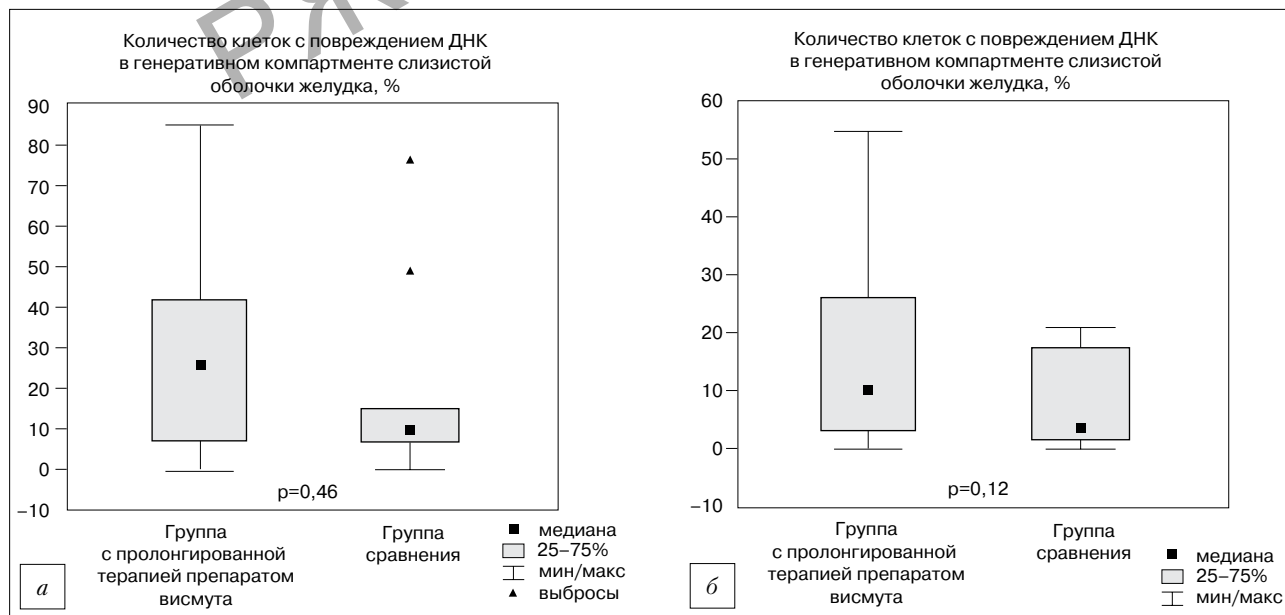


Рис. 3. Значения кумулятивных индексов метки P53 в генеративном компартменте слизистой оболочки в группе с пролонгированным приемом препарата Де-Нол и группе сравнения: а — до эрадикационной терапии; б — после ее проведения

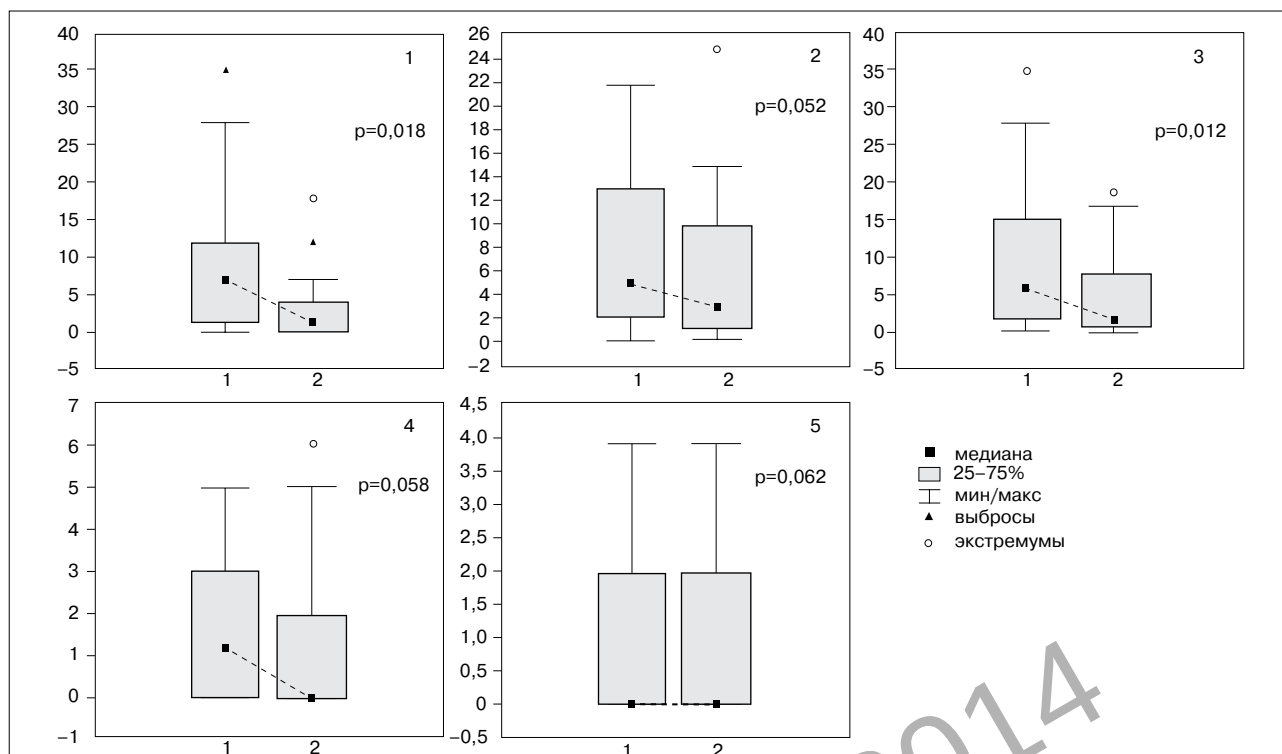


Рис. 4. Показатели повреждения ДНК (маркёр P53) в генеративном компартменте слизистой оболочки желудка до и после проведения эрадикации *H. pylori* в каждой точке (1–5) взятия биопсийного материала в группе с пролонгированной терапией препаратом Де-Нол

группой с продолженным лечением препаратом висмута и группой сравнения.

Вполне ожидаемым был эффект отсутствия статистически значимых отличий между группами до начала эрадикационной терапии, а предполагаемым — эффект цитопротективного действия висмута после проведенного лечения. Четырехнедельный прием препарата висмута сразу после окончания эрадикационной терапии должен был привести к достоверному снижению числа клеток с поврежденной ДНК именно в исследуемой группе. Но в биоптатах пациентов обеих групп число клеток с поврежденной ДНК после лечения достоверно не изменялось (рис. 3).

Влияние препарата висмута вполне могло быть статистически «маскировано» высокой вариабельностью выборки: сравнительно малое число наблюдений (исследование пилотное), значительные различия в исходном уровне числа поврежденных клеток в популяции и, наконец, мозаичность повреждений слизистой оболочки, вообще характерная для *H. pylori*-инфекции. Чтобы исключить фактор неопределенности, обусловленный мозаичной топографией поражений слизистой оболочки, были попарно сопоставлены показатели генеративных клеток, имеющих поврежденные ДНК, в каждой из 5 точек взятия материала до и после выполненной терапии в исследуемой группе (рис. 4) и группе сравнения (рис. 5).

Достоверное снижение экспрессии P53 клетками генеративной зоны СО желудка в группе с пролонгированным приемом препарата висмута отмечено в точках 1 и 3, при этом в точке 2 обнаруживалась тенденция к снижению индекса экспрессии при показателе $p=0,052$, близком к выбранному пороговому значению (см. рис. 4). В группе сравнения статистически значимые отличия со снижением экспрессии P53 выявлены только в точке 1 (см. рис. 5). Таким образом, можно говорить об изменении показателя повреждения ДНК в группе пациентов, подвергшихся только эрадикационной терапии, а в группе с продолжением терапии препаратом висмута это отмечалось исключительно в антральном отделе желудка. Данный эффект был зафиксирован почти во всех точках антрального отдела у пациентов с пролонгированной терапией и лишь в точке 1 в группе сравнения.

Такая ассоциация выявленных статистических различий именно в точках антрального отдела не удивительна. При сопоставлении показателей повреждения ДНК в теле желудка (точки 4, 5) и антральном отделе (точки 1, 2, 3) оказалось, что в обеих группах в антральном отделе («стартовой площадке» колонизации *H. pylori*) индекс метки P53 гораздо выше, чем в теле желудка (см. рис. 4, 5). Собственно кумулятивный показатель повреждения ДНК и определяется в основном экспрессией P53 именно в антральном отделе. Вполне

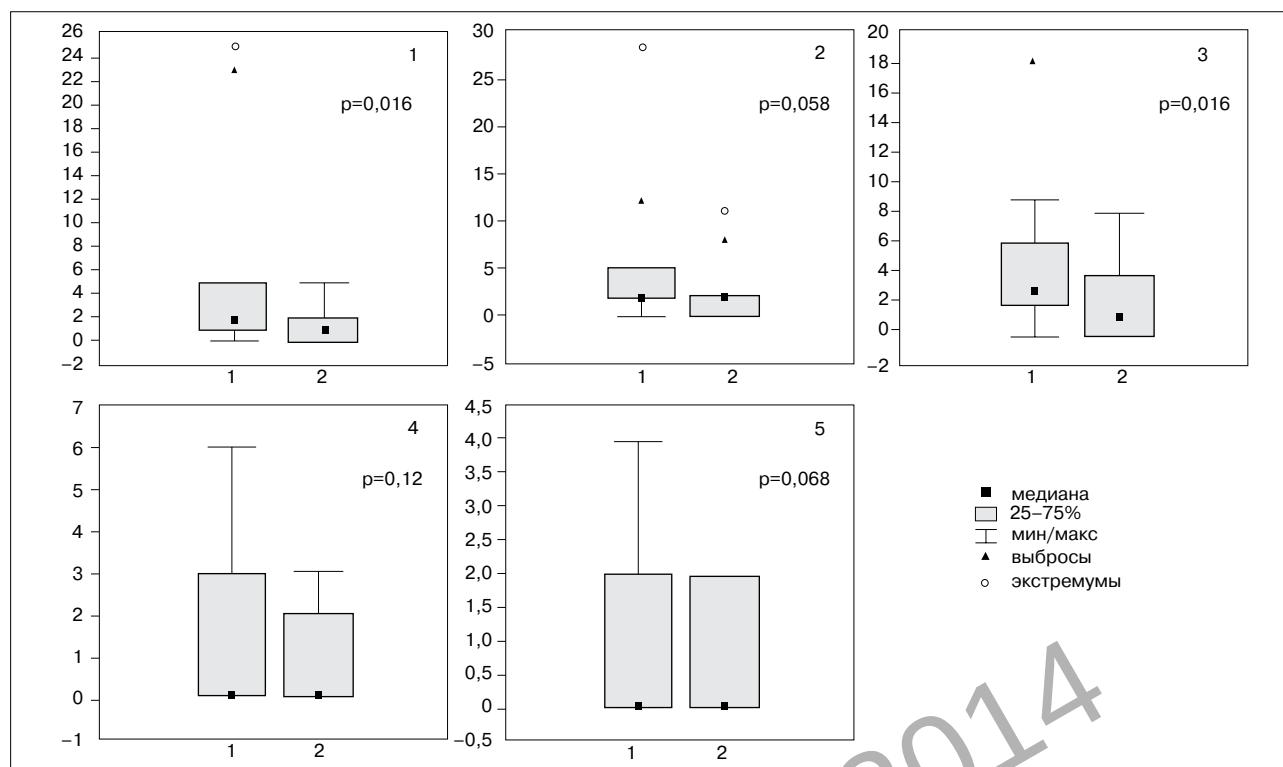


Рис. 5. Показатели повреждения ДНК (маркёр P53) в генеративном компартменте слизистой оболочки желудка до и после проведения эрадикации *H. pylori* в каждой точке (1–5) взятия биопсийного материала в группе сравнения

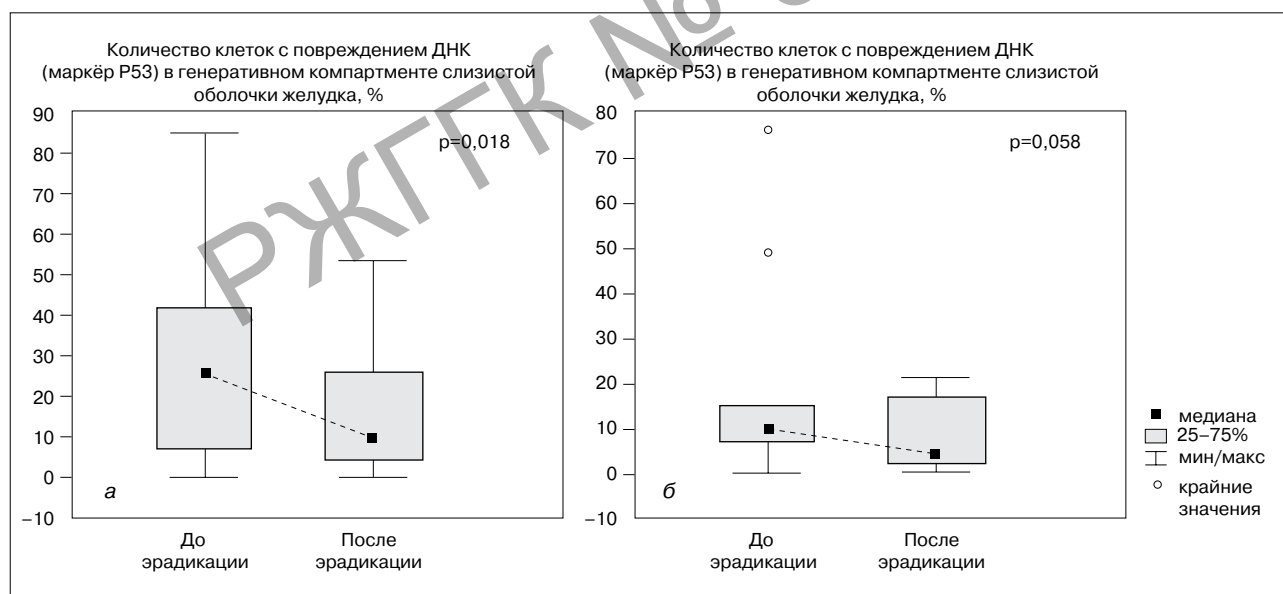


Рис. 6. Кумулятивный показатель повреждения ДНК (маркёр P53) в генеративном компартменте слизистой оболочки желудка до и после проведения эрадикации *H. pylori*: а — в группе с пролонгированной терапией препаратом Де-Нол, б — в группе сравнения

допустимо предположить, что в этом же отделе желудка максимально проявляется и цитопротективный эффект препарата висмута (клеточная «мишень» терапии).

Кумулятивный показатель в нашем исследовании был выбран в качестве дополнительной характеристики, демонстрирующей некий суммарный

уровень повреждения ДНК, хотя мы уже указывали, что его фактически определяют показатели экспрессии P53 в биоптатах антрального отдела желудка. И в качестве такой суммарной характеристики можно говорить о достоверном ($p=0,019$) снижении уровня повреждения ДНК в слизистой оболочке желудка в группе с пролонгированным

приемом препарата висмута и об отсутствии статистически значимого ($p=0,058$) снижения повреждения ДНК в группе сравнения (рис. 6).

Таким образом, мы полагаем, что в представленном исследовании на уровне целостного организма удалось продемонстрировать эффект связывания свободных радикалов ионами висмута, т.е. получить на тканевом уровне (*in vivo*) феномен цитопротекции, который в цитируемых работах был обнаружен единственно в культуре эпителиальных клеток желудка (*in vitro*).

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल 2012; 22(1):87-9.
1. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. Russian Gastroenterological Association recommendations for diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):87-9.
2. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल 2006; 16(3):12-6.
2. Kononov A.V. Cytoprotection of gastric mucosa: molecular and cellular mechanisms. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(3):12-6.
3. Кононов А.В., Мозговой С.И., Маркелова М.В., Шиманская А.Г. Морфогенез атрофии слизистой оболочки желудка как основа фенотипа хронического гастрита. Арх патол 2011; 73(3):26-31.
3. Kononov A.V., Mozgovoï S.I., Markelova M.V., Shimanskaya A.G. Morphogenesis of the gastric mucosa atrophy as a basis of the chronic gastritis phenotype. Arkh Patol 2011; 73(3):26-31.
4. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Маркелова М.В. и др. Российский пересмотр классификации хронического гастрита: воспроизводимость оценки патоморфологической картины. Арх патол 2011; 73(4):52-6.
4. Kononov A.V., Mozgovoï S.I., Shimanskaya A.G., Markelova M.V., et al. Russian review of the chronic gastritis classification: reproducibility of pathomorphology picture assessment. Arkh Patol 2011; 73(4):52-6.
5. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(5):2-7.
5. Lapina T.L. Possibility of drug effects on the cytoprotective properties of the gastroduodenal mucosa. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(5):2-7.
6. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Экс-хеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность. Эксперим клин гастроэнтерол 2004; 5:55-60.
6. Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoï S.I. Ex-Helicobacter pylori gastritis: a neologism or a clinical reality. Experim klin gastroenterol 2004; 5:55-60.
7. Bagchi D., McGinn T.R., Ye X., et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells. Dig Dis Sci 1999; 44(12):2419-28.
8. Geering B., Simon H-U. Peculiarities of cell death mechanisms in neutrophils. Cell Death Differentiation 2011; 18:1457-69.
9. Handa O., Naito Y., Yoshikawa T. Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of *Helicobacter pylori*. Redox Rep 2011; 16(1):1-7.
10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61(5):646-64.
11. Marchevsky A.M., Wick M.R. Evidence based pathology and laboratory medicine. Springer 2011:361.
12. Nair B.C., Krishnan S.R., Sareddy G.R., et al. Proline, glutamic acid and leucine-rich protein-1 is essential for optimal p53-mediated DNA damage response. Cell Death Differ 2014; 21(9):1409-18.
13. Rugge M., Correa P., Di Mario F., et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig Liver Dis 2008; 40(8):650-8.
14. Turkez H., Geyikoglu F. The efficacy of bismuth subnitrate against genotoxicity and oxidative stress induced by aluminum sulphate. Toxicol Ind Health 2011; 27(2):133-42.
15. Worthley D.L., Giraud A.S., Wang T.C. Stromal fibroblasts in digestive cancer. Cancer Microenvironment 2010; 3:117-25.

Выводы

Детекция поврежденной ДНК в клетках генеративной зоны СО желудка путем иммуногистохимического определения P53-позитивных клеток позволяет установить достоверное снижение их числа в биоптатах пациентов, принимавших исследуемый препарат после окончания эрадикационной терапии, что может быть интерпретировано как проявление эффекта защиты клеток генеративной зоны слизистой оболочки — цитопротективная «мишень» препарата висмута.

Особенности течения панкреонекроза на фоне камня большого сосочка двенадцатиперстной кишки

С. В. Михайлузов¹, Е. В. Моисеевкова², М. М. Мисроков³

¹ ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Российская Федерация

³ Городская клиническая больница № 2, Нальчик, Российская Федерация

Course of pancreatic necrosis on a background of major duodenal papilla stone

S. V. Mikhaylusov¹, Ye. V. Moiseyenkova², M. M. Misrokov³

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University», Moscow, Russian Federation

² Municipal health care institution Filatov City clinical hospital N 15, Moscow, Russian Federation

³ Municipal health care institution City clinical hospital N2, Nalchik, Russian Federation

Цель исследования. Оценить особенности течения билиарного панкреонекроза (ПН) на фоне «вколоченного» конкремента большого сосочка двенадцатиперстной кишки в сравнении с панкреонекрозом алиментарного генеза.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 76 больных ПН (33 пациента с камнем большого сосочка двенадцатиперстной кишки — основная группа, 43 — с алиментарным ПН — контрольная группа). Критерий включения в исследование: доступность сосочка для эндоскопического осмотра. В основной группе преобладали женщины, лица старше 60 лет. Поздняя госпитализация (более 72 ч) чаще отмечена у больных с алиментарным ПН. Тяжесть состояния оценивали по многофакторным балльным шкалам SAPS, SOFA. Динамику процесса контролировали с помощью ультразвукового сканирования, мультиспиральной компьютерной томографии, рентгенологической фистулографии. Всем пациентам проводили дуо-

Aim of investigation. To estimate course of biliary pancreatic necrosis (PN) on a background of an «impacted» stone of major duodenal papilla in comparison to pancreatic necrosis of alimentary origin.

Material and methods. Treatment results of 76 patients with PN (33 patients with a stone of major duodenal papilla — main group, 43 — alimentary PN — control group) were analyzed. Study inclusion criterion: availability of papilla to endoscopic inspection. In main group women prevailed, patients over 60 years of age. In patients with alimentary PN late hospital admission (after 72 h) was more frequent. Severity of patient state was estimated on SAPS and SOFA multifactorial scoring scales. Disease development was controlled by ultrasound scanning, multispiral computer tomography, X-ray fistulography. All patients underwent duodenoscopy, videolaparoscopy with drainage of abdominal cavity for subsequent peritoneal lavage. In the main group endoscopic papillosphincterotomy was used for decompression and lithoextraction.

Михайлузов Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Mikhaylusov Sergey V — MD, PhD, professor, chair of hospital course of surgery N1, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University»

Моисеевкова Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-хирург ГКБ № 15 им. О.М. Филатова.

Контактная информация: S.mikhailusov@yandex.ru; 111539, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

Moiseyenkova Yelena V — MD, surgeon, Filatov City clinical hospital N15.

Contact information: S.mikhailusov@yandex.ru; 111539, Moscow, Veshnyakovskaya street, 23

деноскопию, видеолапароскопию с дренированием брюшной полости для последующего перитонеального лаважа. В основной группе эндоскопическая папиллосфинктеротомия использовалась для декомпрессии и литоэкстракции.

Результаты. В основной группе выявлена прямая корреляционная связь между давностью заболевания и частотой развития острого панкреатита. Особенности течения панкреонекроза определялись объемом поражения поджелудочной железы. При этом подтверждена корреляционная связь между массивностью некроза и увеличением показателей шкал SAPS и SOFA, что указывает на уровень интоксикации и полиорганной недостаточности. Субтотальный и тотальный ПН чаще встречался в основной группе (63,6%), чем в контрольной (37,2%). Местные осложнения, в том числе инфицированный ПН, в группах исследования развивались с одинаковой частотой. На фоне камня большого сосочка двенадцатиперстной кишки в структуре гнойных осложнений чаще ($p=0,010$) регистрировались абсцессы сальниковой сумки и парапанкреатической клетчатки — 8 из 33 (24,2%) по сравнению с алиментарным панкреонекрозом — 1 из 43 (2,3%). Общая летальность составила 25% (19 из 76 больных), число смертельных исходов в основной группе было выше в 2 раза (36,4%), чем в контрольной (16,3%).

Заключение. Панкреонекроз на фоне камня большого сосочка двенадцатиперстной кишки характеризуется тяжелым течением с развитием полиорганной недостаточности и высокой летальностью. На частоту инфицирования форма ПН не влияет. В лечении билиарного панкреонекроза как патогенетического фактора развития массивного поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки требуется своевременная декомпрессия большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: панкреонекроз, камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

Results. In the main group the direct correlation between disease duration and frequency of acute pancreatitis development was revealed. Course of pancreatic necrosis were determined by volume of pancreatic lesion. Thus correlation between extent of necrosis and increase of SAPS and SOFA scale scores is confirmed, that indicates level of intoxication and multiorgan failure. Subtotal and total PN in main group (63,6%) was more frequent, than in control (37,2%). Local complications, including infected PN, in both study groups developed with identical frequency. On a background of major duodenal papilla stone in a pattern of purulent complications lesser sac abscesses ($p=0,010$) and peripancreatic necrosis — 8 of 33 (24,2%) were more commonly registered in comparison to alimentary pancreatic necrosis — 1 of 43 (2,3%). The general mortality was 25% (19 of 76 patients), the number of lethal outcomes in the main group was 2 times higher (36,4%), than in control (16,3%).

Conclusion. Pancreatic necrosis on background of major duodenal papilla stone is characterized by severe course with development of multiorgan failure and high mortality. Form of PN does not affect infection rate. In treatment of biliary pancreatic necrosis duly decompression of major duodenal papilla is required.

Key words: pancreatic necrosis, major duodenal papilla stone.

Острый панкреатит (ОП) является часто встречающимся заболеванием, занимая третье место среди ургентной хирургической патологии [7]. В структуре ОП почти у каждого четвертого верифицируется *панкреонекроз* (ПН) [2], которому отводится особое место в клинической практике [7]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ПН [8], особенно в ранние сроки, сложности своевременной диагностики осложнений и трудности прогнозирования исхода остаются важнейшими медико-социальными проблемами [2, 3].

ОП — полиэтиологическое заболевание [5, 7, 10]. Именно этиология процесса во многом определяет клиническое течение и прогноз [4]. Согласно современным данным, почти в $\frac{1}{3}$ наблюдений аутолиз *поджелудочной железы* (ПЖ) развивается на фоне патологии билиарного тракта, в том числе *желчно-каменной болезни* (ЖКБ) [1, 10, 11, 14].

Авторы подчеркивают непредсказуемость течения ПН на фоне камня большого сосочка *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), отмечая, что вопрос ведения больных с подобным сочетанием далек от разрешения [6, 12, 13]. Развитие острого билиарного панкреатита при ущемленном конкременте *большого сосочка ДПК* (БСДПК) является патогенетически обоснованным, а с другой стороны — трудно прогнозируемым, порой имеющим «молниеносное» течение (фульминантная форма), особенно при транзитной миграции мелких конкрементов через БСДПК [9, 15]. Большинство исследователей подчеркивают, что при ПН на фоне камня БСДПК существует ряд факторов, определяющих исход заболевания [16].

Целью настоящего исследования явилась оценка особенностей течения билиарного панкреонекроза на фоне вколоченного конкремента БСДПК в сравнении с алиментарным (алкогольного генеза) ПН.

Таблица 1

Характеристика групп сравнения

Показатель	Основная группа (n=33)	p	Контрольная группа (n=43)
Мужчины, абс. число (%)	6 (18,2)	<0,001	38 (88,4)
Возраст, <60 лет, абс. число (%)	21 (63,6)	0,045	37 (86)
Средний возраст	53,72	—	41,4
Давность заболевания, абс. число (%):			
≤24 ч	18 (54,5)	0,179	31 (72,1)
>72 ч	2 (4,7)	0,006	12 (15,8)

Материал и методы исследования

Основную группу исследования составили 33 пациента с ПН, развившимся на фоне ущемленного камня БСДПК, контрольную группу — 43 больных, госпитализированных со стерильным ПН алиментарного (алкогольного) генеза. В основной группе преобладали женщины, а в контрольной — мужчины (табл. 1). Среди больных с камнем БСДПК доминировали лица старше 60 лет. Большинство пациентов с ПН, причем в обеих группах, госпитализированы на ранних сроках от начала заболевания (до суток). Позднее обращение в стационар (свыше 3 сут) чаще отмечено у больных с алкогольным ПН.

В работе использована классификация ОП и его осложнений, принятая в 1992 г. на Международной согласительной конференции в Атланте (США).

В исследование включали больных с «вколоченным» камнем БСДПК при эндоскопической доступности сосочка для осмотра.

Для проведения клинических и биохимических анализов крови использовали анализаторы «Cobas Micros-18», «Abx» (Швейцария), «KX-21» (Япония), «KONE ULTRA» (Финляндия), «Марс» (Корея), «Cobas Emira Roch» (Швейцария) и полуавтоматические аппараты — «Autolab Stormoff N. R. W.» (Германия). Уровень интоксикации и тяжесть состояния больных оценивали по многофакторным балльным шкалам SAPS, SOFA, SIRS.

Инфицирование жидкостных структур и *забрюшинной клетчатки* (ЗК) подтверждали с помощью бактериологических исследований (полуколичественный анализ), с использованием модернизированного «Автоматизированного рабочего места микробиолога, эпидемиолога и химиотерапевта» на базе планшетного фотометра «IEMS-Reader» (фирма «Termo-Electron», Финляндия), обеспеченного программой микробиологического мониторинга «МИКРОБ» (СМММ и усовершенствованная версия СМММ-2) и «МИКРОБ-Автомат». Микробное число у больных с инфицированным ПН при первичных бактериологических исследованиях в большинстве наблюдений было $\geq 10^6$.

Ультразвуковое контактное сканирование проводили на эхотомографах, работающих в режиме

реального времени и серой шкалы Aloka SSD-630 (Япония), Aloka SSD-1100, Toshiba NEMIO — SSA 5000 (Япония) и применяли мультикристаллические датчики, работающие в частотных режимах от 2 до 12 МГц. Лечебно-диагностические тонкоигольные пункции выполняли атравматичными иглами Chiba G 16–22, а пункционное дренирование — зонтичными полихлорвиниловыми стилет-катетерами диаметром от 3 до 5 мм под визуальным ультразвуковым контролем. Рентгенологические исследования проводили на аппаратах «Neodiagnomax» (Венгрия) и ТУР-Д-618 (Германия). Видеолaparоскопию осуществляли с помощью лапароскопа фирмы «Karl Storz» (Германия) и стойки «Olympus» (Япония). Для фиброскопии применяли аппараты GIF-Q30, GIF-160, JF-20, JF-1T30, GF-10, JF-B4, GIF-P3, GIF-Q TJF-20 фирмы «Olympus» (Япония). Эндоскопическая канюляция БСДПК при ретроградной холангиографии и *эндоскопической папиллосфинктеротомии* (ЭПСТ) проводилась аппаратом PR-104 Q-1 (Япония) — диаметр канала 2,2 и 1,1 мм, видеомонитор фирмы «Sony» (Япония) и видеопроцессор «Pentax EPM-300P» (Германия).

ЭПСТ использовалась в качестве лечебного этапа дуоденоскопии у больных с камнем БСДПК для декомпрессии и нормализации оттока желчи и панкреатического секрета, для облегчения катертизации желчного протока с целью последующих лечебных мероприятий (ревизии холедоха, назобилиарного дренирования, литоэкстракции и литотрипсии). Во время дуоденоскопии картина ущемленного конкремента БСДПК обычно не вызывала сомнений; отмечались выбухание продольной складки ДПК, отсутствие желчи в просвете кишки. При осмотре БСДПК часто можно увидеть пролабирующий через растянутое устье сосочка край желчного конкремента, растяжение и выбухание «крыши» сосочка. Обнаружение гноя, поступающего из БСДПК, расценивали как проявление холангита.

Техника выполнения ЭПСТ при ущемленном конкременте БСДПК несколько отличается от классической вследствие того, что в этой ситуации бывает сложно осуществить канюляцию сосочка папиллотомом. В таких случаях надсекали рас-

тянутую слизистую сосочка над конкрементом торцевым папиллотомом. После отхождения конкремента, как правило, отмечается обильный отток застойной желчи, нередко с хлопьями фибрина, при этом болевой синдром у пациента может быть купирован «на игле». Другим вариантом ЭПСТ в таких ситуациях является точечное рассечение «крыши» БСДПК несколько выше его устья в месте наибольшего выбухания продольной складки кишки. При обоих вариантах, после отхождения конкремента и желчи в ДПК, папиллотомическое отверстие расширяют до оптимальной длины обычным канюляционным папиллотомом.

Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) выполняли на аппарате «Somatom Sensation 40» с болюсным контрастным усилением изображения, использованием неионных рентгеноконтрастных препаратов и реконструкцией в аксиальной проекции (толщина среза 1,5 мм). Объем и характер поражения ПЖ и ЗК оценивали по шкале Balthazar.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы BIostat.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ материала клиники за период с 2001 по 2012 г. показал, что среди всех пациентов с различными формами ЖКБ, находившихся на лечении в хирургических отделениях, камень БСДПК встречался ежегодно с различной частотой — от 1 до 4,5%. Причем течение заболевания в 59,3% случаев осложнилось ОП, в 70,4% — желтухой, в 2,8% — холангитом. Чаще всего при дуоденоскопии подтверждали наличие вколоченного (ущемленного) конкремента (64%). Почти в трети наблюдений (36%) камень располагался в ампуле БСДПК или эндоскопически подтверждалось повреждение сфинктерного аппарата сосочка, что расценено как следствие спонтанной миграции конкремента в ДПК. Лечебно-диагностическая дуоденоскопия выполнена в первые сутки от момента появления болевого синдрома лишь у 40,3% пациентов, у остальных не удалась по различным причинам.

За истекшие 12 лет течение ЖКБ с вколоченным камнем БСДПК в 4,8% случаев осложнилось ПН, причем за последние 5 лет — в 13,3% наблюдений. У больных с ущемленным камнем сосочка и исходными клиническими признаками ОП отмечалась прямая корреляционная связь между уровнем амилазы крови и частотой развития ПН ($r=0,510$; $p<0,001$).

ОП на фоне камня БСДПК в 65,3% развился при ущемлении конкремента в устье папиллы. При этом была выявлена прямая корреляционная связь между давностью заболевания и частотой ОП ($r=0,314$; $p<0,001$), что подчеркивает необхо-

димость скорейшей ликвидации острой блокады БСДПК. Комплексная оценка клинической ситуации, включая данные лечебной дуоденоскопии, позволила принимать решение о проведении не только ЭПСТ, но и дополнительной эндоскопической ревизии гепатикохоледоха, литоэкстракции, литотрипсии, назобилиарного дренирования.

После ЭПСТ кровотечение отмечено в 37,4%, а ретродуоденальная перфорация — лишь в 0,5% случаев. У 11,4% пациентов с целью гемостаза проведена повторная дуоденоскопия, в том числе многократная. Причем чем больше сеансов потребовалось для остановки кровотечения, тем чаще сохранялись явления ОП ($r=0,585$; $p<0,001$). Выполнение в процессе лечения динамических *ультразвуковых исследований (УЗИ)*, клинко-лабораторного мониторинга позволило аргументированно определить показания к повторной дуоденоскопии после ЭПСТ даже без кровотечения — при сохраняющемся болевом синдроме, ультразвуковых признаках билиарной гипертензии, отсутствии тенденции к снижению билирубина крови.

У больных с исходным ОП после ликвидации острой блокады БСДПК болевой синдром и амилаземия успешно купированы путем консервативной терапии в 62,5% случаев. В остальных наблюдениях потребовалось продолжение интенсивного лечения и динамического наблюдения.

Особенности течения ПН существенно зависели от объема поражения ПЖ. Почти в половине случаев с помощью УЗИ и МСКТ подтверждено субтотальное и тотальное поражение ПЖ, причем в основной группе в 2 раза чаще, чем при алиментарном ПН (табл. 2). Тяжесть состояния больных с ПН, как исходно, так и в динамике, оценивали по многофакторной шкале SAPS, отражающей клинко-лабораторные параметры, позволяющие судить об уровне интоксикации. Дисфункцию органов и систем определяли по критериям шкалы SOFA.

При развившемся ПН первоначальные показатели шкалы SAPS у больных с камнем БСДПК чаще увеличивались в ходе лечения, что свидетельствовало о тяжести исходной интоксикации (см. табл. 2). Лишь в 7 случаях из 42 (16,7%) при массивном поражении ПЖ показатели шкалы SAPS соответствовали <9 баллам, а в 30 из 34 случаев (88,2%) — 9 и более баллам ($p<0,001$). Это подтверждается прямой корреляционной связью между значениями SAPS и частотой субтотального и тотального поражения ПЖ как при алиментарной форме ($r=0,727$; $p<0,001$), так и при ПН на фоне камня БСДПК ($r=0,831$; $p<0,001$).

В лечении пациентов с ПН различного генеза мы придерживались единой программы. Ни в одном случае в анализируемых группах не отмечено летального исхода на ранних сроках заболевания. В процессе проводимой терапии у всех

Таблица 2

Тяжесть течения панкреонекроза различного генеза

Сравниваемые критерии	Алиментарный ПН (n=43)	P	ПН на фоне камня БСДПК (n=33)
Субтотальное и тотальное поражение ПЖ	16 (37,2%)	0,040	21 (63,6%)
SAPS, <9 баллов	29 (67,4%)	0,027	13 (39,4%)
SAPS, ≥14 баллов	2 (4,7%)	0,759	3 (9,1%)
Тенденция снижения показателей SAPS от исходного уровня	16 (37,2%)	0,210	7 (21,2%)
Тенденция повышения значений шкалы SAPS от исходного уровня	10 (23,3%)	0,040	16 (48,5%)
Благоприятная тенденция показателей шкалы SAPS (снижение) и частота гнойных осложнений ПН	3 случая из 16	0,981	2 из 7
Неблагоприятная тенденция показателей шкалы SAPS (стабильность, повышение) и частота гнойных осложнений ПН	10 случаев из 27	0,911	11 из 26
SOFA ≥5 баллов	16 (37,2%)	0,040	21 (63,6%)
Неблагоприятная тенденция (повышение) показателей шкалы SOFA от исходного уровня <5 баллов	5	0,984	3
Неблагоприятная тенденция (повышение) показателей шкалы SOFA от исходного уровня ≥5 баллов	1	0,022	7
Благоприятная тенденция показателей шкалы SOFA (снижение) и частота гнойных осложнений ПН	2 случая из 23		2 из 11
Неблагоприятная тенденция показателей шкалы SOFA (стабильность, повышение) и частота гнойных осложнений ПН	11 случаев из 20		11 из 22
Общая летальность	7 (16,3%)	0,082	12 (36,4%)

больных при стерильном процессе оценивали динамику значений шкалы SAPS на протяжении 10–12 сут. При этом наблюдались различные варианты изменения показателей — снижение, относительная стабильность и повышение, причем снижение отмечено лишь в трети наблюдений (30,3%). В основной группе, несмотря на интенсивность проводимой терапии, чаще подтверждалась неблагоприятная тенденция (повышение) показателей (см. табл. 2), что является одной из особенностей течения ПН на фоне вколоченного камня БСДПК.

Весьма интересные данные в период лечения были получены при сопоставлении динамики показателей SAPS (благоприятной и неблагоприятной) и частоты формирования гнойных осложнений ПН. Стабильно высокие и прогрессивно повышающиеся значения SAPS характерны для развития гнойных осложнений как во всех анализируемых случаях ($r=0,459$; $p<0,001$), так и в контрольной ($r=0,461$; $p=0,002$), и в основной ($r=0,460$; $p=0,008$) группе.

При оценке особенностей течения ПН различной этиологии выявлено, что исходно признаки выраженной *полиорганной недостаточности* (ПОН) — показатель по шкале SOFA ≥5 баллов — у больных с камнем БСДПК встречались чаще, чем у пациентов с алиментарным ПН (см. табл. 2). Причем у всех больных с ПН в 44,7%

наблюдалась тенденция к снижению значений шкалы SOFA, в 34,2% — относительная стабильность и у каждого пятого (21,1%) — тенденция к повышению. При алиментарном ПН снижение показателей подтверждалось значительно чаще — 23 (53,5%), чем повышение — 6 (14%). Это может быть расценено как результат эффективности проводимой терапии. В группе больных с ПН на фоне камня БСДПК неблагоприятная направленность показателей ПОН в динамике по шкале SOFA от исходного ≥5 баллов прослеживалась чаще, чем в контрольной группе (см. табл. 2), что подчеркивает тяжесть течения заболевания.

Во всей анализируемой совокупности (76 больных с ПН различного генеза) при снижении значений шкалы SOFA во время комплексного лечения инфицирование подтверждалось существенно реже — у 4 из 43 (11,8%) больных, чем при неблагоприятной тенденции (стабильности и повышении) — у 22 из 42 (52,4%) пациентов ($p<0,001$): в контрольной группе — в 8,7 и 55%, в основной — в 18,2 и 50%. При этом обнаружена прямая корреляционная связь между частотой неблагоприятной тенденции ПОН и встречаемостью инфицированного ПН как в исследовании в целом ($r=0,593$; $p<0,001$), так и в контрольной ($r=0,656$; $p<0,001$) и в основной ($r=0,520$; $p=0,002$) группе. В тех ситуациях, когда в период комплексного лечения стерильного ПН отмеча-

Таблица 3

Особенности течения панкреонекроза различного генеза в группах исследования, абс. число (%)

Сравниваемые критерии	Алиментарный ПН (n=43)	p	ПН на фоне камня БСДПК (n=33)
Ожирение III–IV степени	8 (18,6)	0,044	14 (42,4)
Панкреатогенный перитонит	40 (93)	0,340	33 (100)
Делирий	14 (32,6)	0,031	3 (9,1)
Экстракорпоральная детоксикация	21 (48,8)	0,003	28 (84,8)
ПОН	16 (37,2)	0,040	21 (63,6)
ИВЛ	9 (20,9)	0,042	15 (45,5)

Таблица 4

Частота встречаемости местных осложнений панкреонекроза у больных с алиментарной формой заболевания и на фоне камня БСДПК, абс. число (%)

Особенности течения панкреонекроза	Алиментарный ПН (n=43)	p	ПН на фоне камня БСДПК (n=33)
Местных осложнений нет	24 (55,8)	0,235	13 (39,4)
Парапанкреатический инфильтрат	0	0,068	4 (12,1)
Острое скопление жидкости	6 (13,9)	0,770	3 (9,1)
Гнойные осложнения	13 (30,2)	0,555	13 (39,4)
Абсцесс	1 (2,3)	0,010	8 (24,2)
Флегмона	12 (27,9)	0,296	5 (15,2)

ются трудности коррекции полиорганной дисфункции, следует проявлять настороженность в плане развития гнойных осложнений как при алкогольном панкреатите, так и при аутолизе ПЖ на фоне камня БСДПК. При нарастающей ПОН, сохраняющейся гипертермии и парезе желудочно-кишечного тракта проводили оперативное лечение, несмотря на стерильность процесса и незавершенность секвестрации ЗК.

При ПН на фоне ЖКБ чаще встречались больные с ожирением (ИМТ >39), чем при алиментарной форме заболевания (табл. 3). Аутолиз ПЖ в обеих группах в большинстве случаев осложнился панкреатогенным перитонитом, что вызвало необходимость лапароскопической санации и дренирования брюшной полости для последующего перитонеального лаважа.

Среди больных с ПН почти у каждого пятого — у 17 из 76 (22,3%) отмечены явления делирия, причем чаще в контрольной группе (см. табл. 3). Развитие выраженных органных дисфункций потребовало проведения сеансов экстракорпоральной детоксикации (вено-венозной низкопоточной гемофильтрации). К интенсивному многокомпонентному лечению чаще приходилось прибегать в основной группе, в которой отмечалось более тяжелое состояние больных. Необходимость интенсификации лечебных мероприятий определялась тем, что у пациентов с ПН на фоне камня БСДПК, как правило, развивалась ПОН (см. табл. 3). Почти в трети наблюдений

в этих случаях потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), причем чаще в основной группе исследования.

При сравнении течения ПН обращает внимание различная частота встречаемости местных осложнений заболевания. При этом статистически достоверных различий их обнаружения в группах не выявлено (табл. 4), однако при наличии камня БСДПК абсцессы диагностировались чаще, чем при алиментарном ПН. Достоверных различий частоты развития острых скоплений жидкости как в основной, так и в контрольной группе не отмечено.

Общая летальность у больных с ПН составила 25%. Умерли 19 из 76 пациентов. Показатель в основной группе был почти в 2 раза выше, чем в контрольной.

Заключение

Таким образом, ПН на фоне камня БСДПК — это особая форма заболевания, отличная от алиментарной. Она характеризуется тяжелым течением, сопровождается трудно корригируемой ПОН и развитием инфицированного ПН. Больные с данной патологией нуждаются в пристальном внимании с обязательным тщательным многокомпонентным мониторингом, необходимым для оценки динамики изменений со стороны различных органных систем и своевременной диагностики гнойных осложнений.

Список литературы

1. Борисов А.Е., Кубачев К.Г., Сергеев П.В. и др. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и папиллосфинктеротомия при остром билиарном панкреатите. *Анн хир гепатол* 2009; 14(1):80-4.
1. Borisov A.E., Kubachev K.G., Sergeev P.V., et al. Acute endoscopic retrograde cholangiopancreatography and papillosphincterotomy in the treatment of biliary pancreatitis. *Ann Surg Hepatol* 2009; 14(1):80-4.
2. Горский В.А., Ковальчук Л.В., Агапов М.А. и др. Антимедиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита. *Хирургия* 2010; 3:54-61.
2. Gorski V.A., Kovalchuk L.V., Agapov M.A., et al. Antimediator therapy in the complex treatment of acute destructive pancreatitis. *Surgery* 2010; 3:54-61.
3. Гостищев В.К. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики. *Хирургия* 2003; 3, 50-4.
3. Gostishchev V.K. Necrotizing pancreatitis and its complications, the basic principles of surgical tactics. *Surgery* 2003; 3, 50-4.
4. Карпыш Д.В., Федосеева А.В. Новое в понимании этиологии острого панкреатита. Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. Волгоград, 25-27 мая 2011 г.:155-6.
4. Karpysh D.V., Fedoseyeva A.V. New understanding of the etiology of acute pancreatitis. Materials of the XI Congress of Surgeons of the Russian Federation. Volgograd, May 25-27, 2011:155-6.
5. Коновалов Е.П. Этиология и патогенез острого панкреатита (обзор). *Анн хир гепатол* 2000; 5(2):48-53.
5. Konovalov E.P. The etiology and pathogenesis of acute pancreatitis (review). *Ann Surg Hepatol* 2000; 5(2):48-53.
6. Крылов Н.П. Билиарный панкреатит. *Вестн хир гастроэнтерол* 2008; 2:5-12.
6. Krylov N.P. Biliary pancreatitis. *J Surg Gastroenterol* 2008; 2:5-12.
7. Нестеренко Ю.А., Лантев В.В., Михайлузов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. М. 2004:304 с.
7. Nesterenko Y.A., Laptev V.V., Mikhaylusov S.V. Diagnosis and treatment of destructive necrotizing pancreatitis. Moscow, 2004:304 p.
8. Никифоров Ю.В., Михайлузов С.В., Моисеев Е.В. и др. Комплексное лечение стерильного панкреонекроза. *Общая реаниматология* 2009; 5(3):57-64.
8. Nikiforov Y.V., Mikhaylusov S.V., Moiseenkova E.V., et al. Complex treatment of sterile necrotizing pancreatitis. *General Resuscitation science* 2009; 5(3):57-64.
9. Парфенов И.П., Ярош А.Л., Сергеев О.С. и др. Прогнозирование острого билиарного панкреатита при ущемленном конкременте большого сосочка двенадцатиперстной кишки. *Анн хир гепатол* 2010; 15(2):87-91.
9. Parfenov I.P., Yarosh A.L., Sergeyev O.S., et al. Prediction of acute biliary pancreatitis when slighted calculus of the major duodenal papilla. *Ann Surg Hepatol* 2010; 15(2):87-91.
10. Савельев В.С., Кириенко А.И. Острый панкреатит. Клиническая хирургия. Национальное руководство 2009; Т. 2. глава 47:196-228.
10. Saveliev V.S., Kiriienko A.I. Acute pancreatitis. Clinical Surgery. National guidance 2009; Vol. 2. Chapter 47:196-228.
11. Тарасов С.Л., Зайцев Д.В., Карташов К.И. и др. Видеолапароскопия в диагностике и лечении деструктивного панкреатита. Тез. докл. XVI съезда Российского общества эндоскопических хирургов. *Эндоскопическая хирургия* 2013; 1:37.
11. Tarasov S.L., Zaitsev D.V., Kartashov K.I., et al. Video laparoscopy in the diagnosis and treatment of destructive pancreatitis. Abstracts of the reports from the XVI Congress of the Russian Society of Endoscopic Surgeons. *Endosc Surg* 2013; 1:37.
12. Хаджибаев А.М., Алиджанов Ф.Б., Арипова Н.У. и др. Особенности диагностики и лечения при ущемленных камнях большого сосочка двенадцатиперстной кишки. *Анн хир гепатол* 2008; 13(1):83-6.
12. Khadjibaev A.M., Alidzhanov F.B., Aripova N.U., et al. Special considerations relating to the diagnostics and treatment of incarcerated stones of major duodenal papilla. *Ann Surg Hepatol* 2008; 13(1):83-6.
13. Шаповальянц С.Г., Мыльников А.Г., Орлова С.Ю. и др. Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита. *Анн хир гепатол* 2009; 14(1):29-33.
13. Shapovalyants S.G., Mylnikov A.G., Orlova S.Y., et al. Diagnosis and treatment of acute biliary pancreatitis. *Ann Surg Hepatol* 2009; 14(1):29-33.
14. Gullo L., Migliori M., Olah A., et al. Acute Pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. 2002; 24(3):223-7.
15. Turhan A.N., Gonenc M., Kapan S., et al. Acute biliary pancreatitis related with pregnancy: a 5-year single center experience. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16(2):160-4.
16. Van Geenen E.J., van der Peet D.L., Bhagirath P., et al. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(9):495-502.

Гиперкоагуляционный синдром у больных циррозом печени

И. А. Куркина, М. В. Маевская, Б. В. Силаев, В. Т. Ивашкин

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

Hypercoagulation syndrome at liver cirrhosis

I. A. Kurkina, M. V. Mayevskaya, B. V. Silayev, V. T. Ivashkin

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

Цель обзора. Представить современные данные о гиперкоагуляционном синдроме у пациентов с циррозом печени.

Основные положения. Изменения в системе гемостаза у пациентов с циррозом печени имеют комплексный и неоднозначный характер. Суммарный эффект всех изменений зачастую сбалансирован, и система гемостаза остается функциональной. Однако сбалансированность системы у больных циррозом печени является неустойчивой. Постоянно существует потенциальный риск развития у них как кровотечений, так и тромботических осложнений.

В качестве возможных причин, вызывающих тромбообразование, рассматриваются снижение уровня плазменных антикоагулянтов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение уровня протеазы ADAMTS13, изменения сосудистой стенки и снижение уровня профибринолитических факторов.

Применение антикоагулянтов у пациентов с циррозом печени в настоящее время становится актуальной проблемой.

Заключение. Больные циррозом печени характеризуются высоким риском как геморрагических, так и тромботических осложнений, поэтому им необходимо осуществлять углубленное исследование системы гемостаза. Назначение антикоагулянтной

The aim of review. To present modern data on hypercoagulation syndrome at liver cirrhosis.

Key points. Changes in hemostasis system at liver cirrhosis have complex and ambiguous character. The total effect of all changes is frequently balanced, and the hemostatic system remains functional. However hemostasis equilibrium at liver cirrhosis is unstable. There is always potential risk of both hemorrhage and thromboses.

As the possible reasons causing clotting, decrease of plasma anticoagulants level, elevation of von Willebrand factor level, decrease of ADAMTS13 protease level, changes of vascular wall and decrease of profibrinolytic factors level are taken into account.

Application of anticoagulants for liver cirrhosis patients becomes an actual issue nowadays.

Conclusion. Patients with liver cirrhosis are distinguished by high risk of both hemorrhagic, and thrombotic complications, that requires profound investigation of hemostasis system. Prescription of anticoagulant therapy to such patients should be based on verified thrombosis, absence of direct contra-indications, considering risk of anticoagulant therapy complications.

Key words: liver cirrhosis, hypercoagulation, hemostasis, anticoagulants, thrombosis.

Куркина Ирина Александровна — заведующая кабинетом трансфузионной терапии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Контактная информация: kyrkinaia@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Kurkina Irina A — head of transfusion therapy cabinet, University clinical hospital N2, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Contact information: kyrkinaia@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

терапии таким пациентам должно базироваться на наличии доказанного тромбоза, отсутствии прямых противопоказаний, с учетом развития потенциальных осложнений антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: цирроз печени, гиперкоагуляция, гемостаз, антикоагулянты, тромбоз.

Изменения в системе гемостаза у пациентов с *циррозом печени* (ЦП) имеют комплексный и неоднозначный характер. При наличии цирроза нередко развивается тромбоцитопения с нарушением функции тромбоцитов, а также снижается уровень про- и антикоагулянтов [43]. В то время, как стандартные тесты гемостаза, такие как число тромбоцитов, *протромбиновое время* (ПВ) и *активированное частичное тромбопластиновое время* (АЧТВ), могут свидетельствовать о гипокоагуляции, расширенное лабораторное исследование показывает, что в целом гемостаз находится в «сбалансированном» состоянии, обусловленном изменениями в прокоагулянтной и антикоагулянтной системах [16, 43, 64]. Имеются данные, что тромбоцитопения и тромбоцитопатия при ЦП компенсируются значительным повышением уровня *фактора Виллебранда* (ФВ) и снижением уровня протеазы ADAMTS13, расщепляющей фактор Виллебранда, в результате чего адгезия тромбоцитов усиливается *in vitro* [41, 46].

Такие изменения сосудистой стенки, как снижение тромбопротективности гликокаликса на эндотелиальных клетках, происходящее при многих болезненных состояниях, включая системное воспаление и атеросклероз, могут способствовать адгезии и агрегации тромбоцитов [54]. У пациентов с заболеваниями печени отмечается повышение в плазме уровня гликозаминогликанов, что может быть отражением дефекта эндотелиального гликокаликса [59]. Кроме того, у больных ЦП снижение уровня прокоагулянтных белков сопровождается снижением уровня естественных антикоагулянтов [62, 64]. Обычные лабораторные тесты, такие как ПВ и АЧТВ, мало чувствительны к уровню плазменных антикоагулянтов [1]. В то же время развернутые лабораторные исследования показывают неизменные резервы генерации тромбина при ЦП [64]. Так, пациенты с циррозом устойчивы к действию тромбомодулина — физиологического активатора антикоагулянта протеина С [40, 62]. Доказано, что снижение уровня ингибиторов фибринолиза компенсируется уравнивается снижением уровня профибринолитических факторов, в частности плазминогена [44].

Таким образом, суммарный эффект всех изменений гемостаза часто сбалансирован, и система остается функциональной. Однако сбалансированность системы у больных ЦП является неустойчивой по сравнению с таковой у здоровых людей,

что объясняет потенциальный риск развития как кровотечений [2], так и тромботических осложнений [4, 42].

Гиперкоагуляция — парадокс расстройства гемостаза при циррозе печени

Склонность к кровотечениям представляет собой наиболее частое и клинически тяжелое осложнение хронических заболеваний печени и цирроза. В настоящее время все больше доказательств получает гипотеза, что у больных циррозом независимо от его этиологии имеется нарушение баланса в прокоагулянтной системе. При этом на фоне «естественной антикоагуляции» может возникать широкий спектр спонтанных (неспровоцированных) венозных тромботических осложнений [39]. Гиперкоагуляция играет недооцененную, но важную роль при многих острых и хронических заболеваниях печени.

У пациентов с печеночной недостаточностью часто имеются одновременно лабораторные признаки как гиперкоагуляции, так и гипокоагуляции, и гиперфибринолиза. Развившееся осложнение (кровотечение или тромбоз) определяется тем, какой из этих механизмов гемостаза преобладает [3]. Кровотечение является наиболее распространенным следствием не только тромбоцитопении и тромбоцитопатии, но и нарушения синтеза факторов свертывания, а также фибринолиза [4]. Отсутствие адекватного контроля системы гемостаза может привести к повышенному тромбообразованию [50].

Снижение синтеза плазменных антикоагулянтов у больных циррозом печени

У больных ЦП снижается уровень трех основных антикоагулянтов — протеина С, протеина S и *антитромбина III* (АТIII) [45]. Их дефицит связан со снижением синтеза и увеличением их потребления. При активации процессов тромбообразования тромбин формирует тромб, несмотря на низкий уровень прокоагулянтов [7]. При заболеваниях печени в плазме снижается как уровень протромбина, предшественника тромбина, так и антитромбина, но концентрация протромбина исходно выше и его активация приводит к быстрому использованию имеющегося антитромбина [64].

По данным многих авторов, у пациентов с ЦП отмечается прокоагулянтный дисбаланс, который характеризуется повышенным уровнем факто-

ра VIII в сочетании с пониженным содержанием протеина С. Уровень фактора VIII, ведущего прокоагулянта, участвующего в генерации тромбина, повышается, коррелируя с тяжестью течения цирроза. Уровень протеина С, одного из самых мощных антикоагулянтов, имеет обратную тенденцию [59, 61, 65, 68]. При циррозе печени соотношение двух самых сильных про- и антикоагулянтов, работающих в плазме (т.е. фактора VIII и протеина С) нередко значительно смещено в сторону первого, что приводит к состоянию гиперкоагуляции. Также имеются данные, что соотношение между фактором VIII и антитромбином оказывается в пользу первого, обуславливая таким образом гиперкоагуляцию. Это объясняет, почему частота тромботических осложнений коррелирует с тяжестью ЦП и составляет около 1% у пациентов с компенсированным циррозом и от 8 до 25% у кандидатов на трансплантацию печени [62].

Тромбоцитопения и тромбоцитопатия у больных циррозом печени

У пациентов с циррозом печени часто встречается снижение количества тромбоцитов от легкой ($50\text{--}100 \times 10^9/\text{мл}$) до умеренной ($20\text{--}50 \times 10^9/\text{мл}$) степени. Одной из важных причин при этом является повышенная секвестрация тромбоцитов в селезенке в результате спленомегалии [11]. У больных активным циррозом до 90% тромбоцитов может находиться в селезенке. Однако даже у таких пациентов при подсчете тромбоцитов в периферической крови обычно отмечается лишь умеренное их снижение [43]. Альтернативные механизмы, объясняющие снижение количества тромбоцитов, включают пониженную выработку тромбопоэтина в печени [27], повышенный распад тромбоцитов, связанный с выработкой аутоантител [31]. У лиц с алкогольным ЦП продукция дефектных тромбоцитов является следствием дефицита фолиевой кислоты или токсических эффектов этанола на мегакариопоэз [38]. Потребление тромбоцитов в результате хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания может способствовать тромбоцитопении потребления у этих больных [13].

Помимо снижения количества циркулирующих тромбоцитов, обнаруживаются также их функциональные дефекты. Агрегация тромбоцитов в ответ на воздействие различных агонистов при ЦП нарушается [25]. Нарушение функций тромбоцитов может быть результатом накопления приобретенных дефектов [37], сбоя передачи трансмембранного сигнала [36], снижения уровня арахидоновой кислоты, необходимой для производства в мембране тромбоксана A_2 [35], и снижения функций рецепторов тромбоцитов как следствия протеолиза плазмина [51]. Кроме того, наличие аномальных липопротеинов высокой плотности [21, 23] и снижение гематокрита [72] может при-

вести к нарушению функции тромбоцитов. По данным литературы, увеличение производства эндотелием двух важных ингибиторов тромбоцитов — оксида азота и простациклина также может способствовать активации дефектных тромбоцитов в естественных условиях [16].

В проведенных исследованиях было показано, что адгезия тромбоцитов *in vitro* к субэндотелиальным структурам в условиях кровотока существенно снижается, что, вероятно, связано с уменьшением количества тромбоцитов и снижением гематокрита у больных [48, 66]. Однако когда количество тромбоцитов и гематокрит довели до нормы — адгезивная способность тромбоцитов была нормальной. Имеются сообщения, что у пациентов с циррозом способность тромбоцитов обеспечить генерацию тромбина ничем не отличается от таковой у здоровых при условии нормального уровня тромбоцитов [68].

Фактор Виллебранда и ADAMTS13 в поддержании баланса системы гемостаза при циррозе печени

Важным компенсаторным механизмом нарушения числа и функции тромбоцитов является существенное повышение уровня фактора Виллебранда, важнейшего белка, участвующего в инициации адгезии тромбоцитов к месту повреждения [43]. Механизмы повышения уровня ФВ включают повреждение эндотелия, что, вероятно, связано с бактериальной инфекцией, а также с усилением экспрессии ФВ в больной печени [24, 28]. В исследованиях было показано, что плазменный уровень ФВ может быть повышен более чем в 10 раз при тяжелом циррозе [29]. Такое значительное повышение способно поддерживать адгезию тромбоцитов в условиях кровотока существенно лучше, чем плазма здоровых добровольцев, чтобы компенсировать, по крайней мере частично, уменьшение числа тромбоцитов и, возможно, снижение их функции. Было показано, что у здоровых добровольцев адгезия тромбоцитов, ресуспендированных в плазме пациентов с циррозом печени, либо оставалась нормальной, либо заметно увеличивалась [41].

Кроме повышения уровня фактора Виллебранда при циррозе печени отмечено снижение ADAMTS13 — фермента, относящегося к группе специфических белков «ADAM» (A Disintegrin And Metalloproteinase), которые синтезируются фибробластами и клетками эндотелия сосудов. Ведущими функциями ADAMTS13 является то, что он отщепляет фрагменты от мультимерной молекулы фактора Виллебранда (UL–VWFM) и регулирует его чрезмерную активность. Дефицит ADAMTS13 приводит к накоплению UL–VWFM, который вызывает агрегацию тромбоцитов и тромбозы. Это приводит к микроциркуляторным расстройствам в паренхиме печени и последующему

прогрессирующему повреждению ткани печени с исходом в цирроз. Дисбаланс между снижением активности ADAMTS13 и повышением уровня UL–VWFM свидетельствует о высоком риске образования микротромбов, который тесно связан с функциональной способностью печени у больных ЦП [67].

Роль эндотелиального гликокаликса в процессе тромбообразования у пациентов с циррозом печени

Функциональное состояние эндотелия играет важную роль в поддержании баланса систем гемостаза. Так, локальная дисфункция эндотелия может привести к развитию локальной гиперкоагуляции, даже при наличии системного гипокоагуляционного состояния [52]. В норме на поверхности эндотелия кровеносных сосудов присутствует сложная многокомпонентная система, называемая *эндотелиальным гликокаликсом* (ЭГК). Это достаточно крупная и организованная молекулярная структура, покрывающая люминальную поверхность всех эндотелиальных клеток. Она представляет собой организованный комплекс мембраносвязанных молекул с уникальным набором биологических функций.

ЭГК — это полианионный комплекс с суммарным отрицательным зарядом, среди компонентов которого преобладают полимерные углеводы — *гликозамингликаны* (ГАГ). Существует пять типов таких полимеров, которые различаются по геометрии гликозидной связи (а или b) и по наличию в структуре различных составляющих. Гепарин является одним из пяти типов указанных полимеров. Эти полисахариды связываются с поверхностью эндотелиальной клетки через ковалентное присоединение к белковым каркасным молекулам, образуя протеоглики. Экспериментальные данные указывают на вазопротекторную роль гликокаликса на уровне как микро-, так и макроциркуляции [54].

Деструкция гликокаликса часто становится одним из первых признаков клеточного поражения с образованием наноразмерных фрагментов (олигомеров ГАГ, продуктов ограниченного протеолиза гликопротеинов и др.), обладающих разнообразной биологической активностью, порой весьма разнонаправленной [5]. Так, в состав ЭГК входит гликопротеин тромбомодулин [58]. Этот белок, связывая тромбин и удаляя его из системы свертывания крови, ускоряет процесс активации протеина C, разрушающего VIIIa и Va факторы и ингибирующего образование тромбина, что определяет важнейшую антикоагулянтную функцию тромбомодулина. Примером прокоагулянтной активности ЭГК является экспрессирующийся на эндотелиальных клетках и тромбоцитах гликопротеиновый макрокомплекс Ib-IX–V, состоящий из четырех трансмембранных компонентов.

Этот комплекс связывает фактор Виллебранда и Р-селектин, способствуя активации тромбоцитов и их адгезии к субэндотелию при повреждении сосудистой стенки [15, 73].

Использование разрушающего гликокаликс фермента гепариназы приводило к двукратному увеличению гематокрита капилляров и снижению сосудистого сопротивления [22]. Очевидно, что гликокаликс снижает скорость кровотока в пристеночном сегменте сосуда.

Таким образом, роль эндотелиальной функции в поддержании гемостатического баланса означает, что локальная дисфункция эндотелия может вызвать развитие гиперкоагуляции локально, несмотря на лабораторные признаки системной гипокоагуляции.

Тромбозы у больных циррозом печени

Поскольку пациенты с нарушением функции печени подвержены риску возникновения тромбозов, понятие «ауто-антикоагуляции» при заболеваниях печени является мифом [63]. В настоящее время основными вопросами для исследований в данной области являются следующие:

- 1) связан ли цирроз с повышенным риском венозной тромбоэмболии или тромбоза портальных вен;
- 2) имеет ли гиперкоагуляция у больных циррозом иной генез помимо изменения баланса системы гемостаза;
- 3) должны ли быть использованы антикоагулянты у пациентов с циррозом печени.

Рецидивирующий тромбоз или гиперкоагуляция у больных ЦП приводят к развитию целого ряда осложнений, таких как тромботические осложнения (в системе воротной вены, мезентериальных вен, печеночных вен, вен конечностей в ассоциации с легочной эмболией), прогрессирование фиброза и гибель паренхимы, прогрессирование портальной гипертензии (дисфункция легочного эндотелия, микроваскулярные тромбозы в легких) [45, 49, 50, 57, 64, 74].

Тромбоз воротной вены у пациентов с циррозом печени

Неопухолевый *тромбоз воротной вены* (ТВВ) встречается у 0,6–26% больных циррозом [61, 65, 68]. Распространенность данного осложнения возрастает с увеличением тяжести заболевания печени [30, 52, 65, 68].

В развитии ТВВ играет роль несколько predisposing этиологических факторов. У пациентов с ЦП снижение скорости кровотока в воротной вене, вероятно, является наиболее важным местным фактором, ответственным за развитие ТВВ [56, 61]. Другими причинами могут быть приобретенные и наследственные прокоагулянтные расстройства, такие как миелопролиферативные заболевания, антифосфолипидный синдром,

дефицит протеина С, протеина S, антитромбина, фактора V Leiden, протромбина. К возможным клиническим факторам риска, связанным с ТВВ, относятся: тромбоцитопения, варикозные кровотечения в анамнезе, спленэктомия, хирургическое портосистемное шунтирование и эндоскопическое лечение варикозно-расширенных вен пищевода [25, 53, 68]. Эти факторы служат отражением степени тяжести портальной гипертензии, которая сама по себе является важным фактором риска для ТВВ. Теория прокоагулянтного дисбаланса у пациентов с запущенными заболеваниями печени пытается объяснить развитие ТВВ у этой группы пациентов [59, 61, 65, 68].

В исследовании, проведенном М. Н. Denninger и соавт., у 26 из 36 пациентов с ТВВ имелись одно или несколько прокоагулянтных расстройств [20]. Очевидно, что большинство больных ЦП имеют предрасположенность к тромбозу.

Тромбоз как причина гибели паренхимы и прогрессирования фиброза печени

Известно, что нарушения гемостаза, связанные с хроническими заболеваниями печени, особенно гиперкоагуляция при циррозе, могут вызвать дальнейшее повреждение органа, вплоть до гибели паренхимы [6]. Получены данные гистологических исследований, доказывающие вторичность печеночной деструкции, возникшей вследствие нарушения кровообращения из-за тромботических окклюзий внутрипеченочных сосудов. Это позволяет предположить, что гибель паренхимы является основной причиной сердечного (застойного) цирроза и может быть важным фактором в прогрессировании цирроза другой этиологии.

В периферической крови у пациентов с ЦП уменьшается число тромбоцитов, основного элемента тромбов, вызывающих нарушение внутрипеченочной микроциркуляции. Причинами тромбоцитопении считаются повышенное разрушение тромбоцитов из-за гиперспленизма и в меньшей степени снижение производства тромбопоэтина в больной печени. Концепция гибели паренхимы включает также теорию потребления тромбоцитов в поврежденной циррозом печени как еще один механизм тромбоцитопении. Повреждение тканей при различных воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта, возможно, приводит к повышению агрегационных свойств тромбоцитов, что и происходит в печени при циррозе [33, 47, 70, 71].

Венозная тромбоэмболия у пациентов с циррозом печени

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), такие как тромбозы глубоких вен нижних конечностей и легочная эмболия, широко распространены у пациентов с ЦП и встречаются у 4–12% стационарных больных [13, 58].

Профилактика ВТЭО в настоящее время является обязательной для всех хирургических стационарных больных. В Российской Федерации приказом Министерства здравоохранения РФ от 9 июня 2003 г. № 233 утвержден «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» (ОСТ 91500.11.0007–2003). В отраслевом стандарте указаны основные причины венозного тромбоза, приводящего к тромбоэмболии легочной артерии: стаз крови в венах нижних конечностей, повышенная способность крови к тромбообразованию (тромбофилии), угнетение фибринолитической активности крови. Отмечается, что «провоцирующую роль играют хирургические манипуляции, ... другие фоновые виды патологии и состояния, предрасполагающие к тромбозу вен (злокачественные опухоли, ожирение, сахарный диабет, сердечная недостаточность, беременность и ее осложнения и т.д.). Кроме того, длительная иммобилизация ... приводит к существенному ухудшению показателей венозной гемодинамики. Острый венозный тромбоз развивается у 30% оперированных общехирургических больных, у 70–80% после травматологических и ортопедических вмешательств и более чем у 50% пациентов с висцеральными формами рака (синдром Труссо)» [8].

Одним из основных способов профилактики ВТЭО в Отраслевом стандарте указана профилактика прямыми антикоагулянтами в виде алгоритма назначения (уровень убедительности доказательства — А) [8].

Пациенты с циррозом имеют такие же факторы риска ВТЭО, как и другие стационарные больные, в том числе длительную иммобилизацию, ожирение, проведение хирургических процедур и наличие злокачественных новообразований. Очевидно, что ВТЭО могут возникнуть у больных ЦП несмотря на коагулопатию, характерную для заболеваний печени, что подтверждается данными литературы [9, 14, 41].

В опубликованных результатах исследований приводятся различные данные о ВТЭО у пациентов с циррозом. А. Abdulaziz и соавт. отмечают, что встречаемость ВТЭО у госпитализированных больных ЦП составила 2,7% [9].

Антикоагулянтная терапия у пациентов с циррозом печени

Применение антикоагулянтов у больных ЦП становится актуальной проблемой. У пациентов с тромбозом воротной вены антикоагулянтная терапия рассматривается наряду с мероприятиями, направленными на предотвращение последствий портальной гипертензии и профилактику варикозного кровотечения [30]. При хроническом тромбозе воротной вены в проведенных исследованиях было отмечено, что антикоагуляция относительно безопасна с точки зрения риска развития

варикозного кровотечения, а также не утяжеляет возникшее кровотечение [17]. Наконец, показано, что первичная профилактика тромбоза воротной вены профилактическими дозами *низкомолекулярных гепаринов* (НМГ) была эффективной в плане снижения смертности и риска печеночной декомпенсации в когорте лиц с умеренно тяжелым циррозом печени (Чайльд В7-С10) [69].

У пациентов без тромбофилии и с небольшой давностью тромба рекомендуется 6-месячный курс антикоагулянтной терапии [17, 72]. Опубликованы результаты исследований, в которых у пациентов, получавших эноксапарин, полная реканализация воротной вены была достигнута в 33% случаев через 6 мес лечения и в 75% случаев, когда терапия НМГ была продлена еще на 6 мес [32]. В другом исследовании сообщалось о полной реканализации воротной вены в 36% наблюдений в среднем через 5,5 мес (1–10 мес) при лечении надропарином [56]. Широкое и длительное применение антикоагулянтов у всех пациентов с ЦП и с ТВВ не рекомендуется, безопасность и эффективность этого метода пока не доказаны в клинических испытаниях, но безусловно антикоагулянты показаны пациентам с сопутствующими тромботическими нарушениями [50]. Оптимальный алгоритм профилактики и лечения тромбозов у пациентов с циррозом в настоящее время не сформулирован [19, 26, 68].

У больных ЦП, по сведениям литературы, важным аспектом назначения антикоагулянтной терапии НМГ является контроль их эффективности. Стандартным методом оценки для корректировки дозы НМГ служит мониторинг антифактора-Ха. Однако последние исследования указывают на тот факт, что мониторинг анти-Ха не может быть использован для корректировки лечения пациентов с циррозом [12, 48, 59]. Анти-Ха-активность не является прямым измерением антикоагулянтного эффекта НМГ, а представляет лишь суррогат концентрации последних в крови. Это измерение зависит от уровня антитромбина III, который снижается у больных ЦП. Более низкие уровни АТIII, выявляемые при циррозе, вызывают ложнопониженную активность анти-Ха. Поэтому, в частности, в случае цирроза печени анти-Ха-активность не служит надежным показателем для оценки антикоагулянтного эффекта НМГ и не должна быть использована в качестве критерия для коррекции антикоагулянтной терапии, поскольку это может быть связано с повышенным риском кровотечения [12]. Наконец, при циррозе печени бывает нарушена функция почек (в первую очередь у пациентов, ожидающих трансплантации печени). Имеются данные, что при почечной дисфункции период полувыведения НМГ увеличивается [55].

Другие антикоагулянты, применяемые у больных циррозом печени

Некоторые авторы предлагают для решения вышеупомянутых проблем использовать у пациентов с ЦП независимые от антитромбина III прямые ингибиторы тромбина [61]. Потенциальным преимуществом этих новых препаратов является то, что механизм их действия не зависит от АТIII. Тем не менее, на сегодняшний день из клинических исследований прямых ингибиторов тромбина были специально исключены лица с циррозом печени [30].

Опубликованы данные о том, что антикоагулянтный эффект разовыми дозами антитромбина может быть альтернативой постоянному назначению профилактических доз гепарина при проведении длительной заместительной почечной терапии больных с прогрессирующим циррозом и острой почечной недостаточностью [14].

В ряде исследований для лечения ТВВ у больных циррозом были использованы *антагонисты витамина К* (АВК). Эффект полной реканализации воротной вены отмечался в 42–45% наблюдений в среднем через 8,1 мес от начала назначения антикоагулянтной терапии. Значение *международного нормализованного отношения* (МНО) до начала лечения составило 1,7. Целевой показатель МНО определяли между значениями 2 и 3, пытаясь получить как можно ближе к 2,5 [25].

Наиболее проблемным вопросом применения АВК при ЦП остается мониторинг МНО. Проблема заключается в том, что обычный анализ МНО оказывается ненадежным в данной конкретной ситуации. МНО является достоверным лишь в случаях нормальной функции печени при постоянном приеме антикоагулянтов. Неясно также, каким должен быть целевой показатель МНО, если его значение между 2 и 3 считается адекватным у лиц с патологией печени до назначения антикоагулянтной терапии [10, 34, 59, 61]. Некоторые авторы также говорят о потенциальном риске дальнейшего снижения уровня протейна С при использовании АВК: это теоретически может увеличить прокоагулянтный дисбаланс у пациентов с ЦП [59, 61].

Инверсия эффекта антикоагулянтов

При выборе режима антикоагулянтной терапии у пациентов с циррозом требуется принимать во внимание потенциальную необходимость инверсии эффекта антикоагулянтов, что важно при возникновении кровотечения и во всех случаях проведения экстренных оперативных вмешательств. Действие АВК (антагонистов витамина К) может быть быстро и эффективно купировано введением концентрата протромбинового комплекса [32], а при его отсутствии — переливанием свежезамороженной плазмы [3].

Пока нет мощного и быстродействующего антидота против низкомолекулярных гепаринов или ингибиторов тромбина [32]. Инверсия антикоагулянтной активности НМГ, вероятно, возможна рекомбинантным фактором VIIa. Есть отчеты об эффективности применения относительно низких доз последнего — 30–50 мкг на 1 кг массы тела. Трансфузии лабильных компонентов крови или концентрата протромбинового комплекса в этом случае не применяются. Для удаления из плазмы пациентов прямых ингибиторов тромбина могут быть эффективны диализ и гемофильтрация [3].

Осложнения антикоагулянтной терапии

В число потенциальных осложнений антикоагулянтной терапии входят: а) *минимальные* — микрогематурия, появление петехий или синяков, б) *малые* — видимая на глаз гематурия, спонтанные носовые кровотечения, в) *большие* — желудочно-кишечные кровотечения, геморрагии в серозные полости, ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, гематурия, сопровождающаяся отхождением сгустков и почечными коликами. У лиц, не страдающих циррозом, антикоагулянтная терапия по поводу ТВВ считается безопасной [10, 32]. Действительно, В. Condat и соавт. было показано, что терапия антикоагулянтами не увеличивает риск или тяжесть кровотечений, учитывая, что пациент получил адекватную профилактику желудочно-кишечного кровотечения [18]. Назначение антикоагулянтов у больных ЦП является проблемным в основном

из-за риска фатальных кровотечений, связанных с портальной гипертензией [48, 65]. Известно, что желудочно-кишечные кровотечения, связанные с портальной гипертензией, зависят от ее выраженности. Любая исходная коагулопатия, будь то вторичная в связи с самой болезнью печени или возникшая вследствие антикоагулянтной терапии, не должна вызывать кровотечение, но безусловно может сделать его более серьезным [48].

Заключение

Пациентам с циррозом печени необходимо осуществлять углубленное исследование системы гемостаза.

Данная категория больных характеризуется высоким риском как геморрагических, так и тромботических осложнений.

Назначение антикоагулянтной терапии указанным пациентам должно базироваться на наличии доказанного тромбоза в системе воротной вены и отсутствии прямых противопоказаний к назначению соответствующих препаратов.

К потенциальным осложнениям антикоагулянтной терапии относят: минимальные — микрогематурия, появление петехий или синяков; малые — видимая на глаз гематурия, спонтанные носовые кровотечения; большие — желудочно-кишечные кровотечения, геморрагии в серозные полости, ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, гематурия.

Список литературы

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М.: Ньюдиамед АО, 1998:27-30.
1. Barkagan Z.S. Introduction to clinical hemostasiology. M.: Newdiamed AO, 1998: 27-30.
2. Дибиров М.Д. Гастроуденальные кровотечения у лиц пожилого и старческого возраста. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология 2013; 7 (1):12-4.
2. Dibirov M.D. Gastroduodenal hemorrhages in elderly and senile patients. Effective pharmacotherapy. Gastroenterology 2013; 7(1):12-4.
3. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Ключева Е.А. Остановка кровотечения на фоне антитромботической терапии. Вестник службы крови России. 2013; 3:59-62.
3. Zhiburt Ye.B., Madzayev S.R., Klyueva Ye.A. Arrest of bleeding on the background of antithrombotic therapy. Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2013; 3:59-62.
4. Куркина И.А., Волкова О.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Геморрагический синдром при циррозе печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22 (6):14-21.
4. Kurkina I.A., Volkova O.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Hemorrhagic syndrome at liver cirrhosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(6):14-21.
5. Максименко А.В., Турашев А.Д. Гликокаликс и его фрагменты в функционировании микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2009; 8 (3):4-13.
5. Maksimenko A.V., Turashev A.D. Glycocalyx and its fragments in functioning microcirculation. Regional circulation and microcirculation 2009; 8(3):4-13.
6. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шутьпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2005; 15 (2):13-20.
6. Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T., Shulpekova Yu.O., Zolotarevsky V.B. Modern concepts on pathogenesis, diagnostics and treatment of liver fibrosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2005; 15 (2): 13-20.
7. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Сиануридзе Е.И., Воробьев А.И., Атауллаханов Ф.И. Практическая коагулология. М.: Практическая медицина 2011:43-72.
7. Panteleyev M.A., Vasilyev S.A., Sianuridze Ye.I., Vorobyev A.I., Ataulakhonov F.I. Practical coagulology. M.: Prakticheskaya meditsina 2011:43-72.
8. Приказ МЗ РФ от 9 июня 2003 года № 233 «Протокол ведения больных. Профилактика тромбозмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» (ОСТ 91500.11.0007-2003).
8. Order of ministry of health care of the Russian Federation, June, 9, 2003 N 233 «Patient management protocol. Prevention of pulmonary artery thromboembolism at surgical and other invasive procedures» (OST 91500.11.0007-2003).
9. Abdulaziz A., Yaseen A., Abdulrahman A., et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. Thromb J 2011; 9:1 doi:10.1186/1477-9560-9-1.

10. *Amitrano L., Guardascione M.A., Menchise A., et al.* Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (6):448-51.
11. *Aster R.H.* Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of 'hypersplenic' thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45:645-57.
12. *Bechmann L.P., Sichau M., Wichert M., Gerken G., Kröger K., Hilgard P.* Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31 (1):75-82.
13. *Ben Ari Z., Osman E., Hutton R.A., Burroughs A.K.* Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2977-82.
14. *Brunner R., Leiss W., Madl C., Druml W., Holzinger U.* Single-dose application of antithrombin as a potential alternative anticoagulant during continuous renal replacement therapy in critically ill patients with advanced liver cirrhosis: a retrospective data analysis. *Anesth Analg* 2013; 116(3):527-32.
15. *Cahill P.A., Redmond E.M., Sitzmann J.V.* Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther* 2001; 89:273-93.
16. *Caldwell S.H., Hoffman M., Lisman T., et al.* Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006; 44.
17. *Condat B., Pessione F., Helene Denninger M., Hillaire S., Valla D.* Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32:466-70.
18. *Condat B., Pessione F., Hillaire S., et al.* Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*, 2001; 120 (2):490-7.
19. *De Leve L.D., Valla D.C., Garcia-Tsao G.* Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49 (5):1729-64.
20. *Denninger M.H., Chait Y., Casadevall N., et al.* Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31:587-91.
21. *Desai K., Mistry P., Bagget C., Burroughs A.K., Bellamy M.F., Owen J.S.* Inhibition of platelet aggregation by abnormal high density lipoprotein particles in plasma from patients with hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; 1:693-5.
22. *Desjardins C., Duling B.R.* Heparinase treatment suggests a role for the endothelial cell glycocalyx in regulation of capillary hematocrit. *Am J Physiol* 1990; 258 (3, Pt 2):647-54.
23. *Escolar G., Cases A., Vinas M., et al.* Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Haematologica* 1999; 84:614-9.
24. *Ferro D., Quintarelli C., Lattuada A., et al.* High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1996; 23:1377-83.
25. *Francoz C., Belghiti J., Vilgrain V., et al.* Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54 (5):691-7.
26. *Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., et al.* AASLD practice guidelines: prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46 (3):922-38.
27. *Goulis J., Chau T.N., Jordan S., et al.* Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999; 44:754-8.
28. *Hollestelle M.J., Geertzen H.G.M., Straatsburg I.H., van Gulik T.M., van Mourik J.A.* Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost* 2004; 91:267-75.
29. *Hollestelle M.J., Poyck P.P., Hollestelle J.M., Marsman H.A., Mourik J.A., Gulik T.M.* Extrahepatic factor VIII expression in porcine fulminant hepatic failure. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2274-80.
30. *Huard G., Bilodeau M.* Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: A systematic review. *Int J Hepatol* 2012; (2012):6-7.
31. *Kajihara M., Kato S., Okazaki Y., et al.* A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37:1267-76.
32. *Kalambokis G., Svarna E., Tsianos E.V.* Long-term anticoagulation therapy for a cirrhotic patient with recurrent deep venous thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(11):1803-4.
33. *Kayo S., Ikura Y., Suekane T., et al.* Close association between activated platelets and neutrophils in the active phase of ulcerative colitis in human. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:727-35.
34. *Kirkwood T.B.L.* Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983; 49(3):238-44.
35. *Laffi G., Cominelli F., Ruggiero M., et al.* Altered platelet function in cirrhosis of the liver: impairment of inositol lipid and arachidonic acid metabolism in response to agonists. *Hepatology* 1988; 8:1620-6.
36. *Laffi G., Marra F., Faili P., et al.* Defective signal transduction in platelets from cirrhotics is associated with increased cyclic nucleotides. *Gastroenterology* 1993; 105:148-56.
37. *Laffi G., Marra F., Gresele P., et al.* Evidence for a storage pool defect in platelets from cirrhotic patients with defective aggregation. *Gastroenterology* 1992; 103:641-6.
38. *Levine R.F., Spivak J.L., Meagher R.C., Sieber F.* Effect of ethanol on thrombopoiesis. *Br J Haematol* 1986; 62:345-54.
39. *Lippi G., Targher G., Favaloro E.J., Franchini M.* Venous thromboembolism in chronic liver disease. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37(1):66-76.
40. *Lisman T., Bakhtiari K., Pereboom I.T.A., Hendriks H.G.D., Meijers J., Porte R.* Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol* 2010; 52:355-61.
41. *Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J., et al.* Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44:53-61.
42. *Lisman T., Caldwell S.H., Burroughs A., et al.* Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: Theups and downs. *J Hepatol* 2010; 53:362-71.
43. *Lisman T., Leebeek F.W.* Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg* 2007; 24:250-8.
44. *Lisman T., Leebeek F.W., Mosnier L.O., et al.* Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001; 121:131-9.
45. *Mammen E.F.* Coagulation abnormalities in liver disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:1247-57.
46. *Mannucci P.M., Canciani M.T., Forza I., Lussana F., Lattuada A., Rossi E.* Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98:2730-5.
47. *Martin T.G., Somberg K.A., Meng Y.G., et al.* Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 127:285-8.
48. *Northup P.G., Intagliata N.M.* Anticoagulation in cirrhosis patients: what don't we know? *Liver Int* 2010; 31 (1):4-6.
49. *Northup P.G., McMahon M.M., Ruhl A.P., et al.* Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1524-8.

50. Northup P.G., Sundaram V., Fallon M.B., et al. Coagulation in Liver Disease Group. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2008; 6(1):2-9.
51. Pasche B., Ouimet H., Francis S., Loscalzo J. Structural changes in platelet glycoprotein IIb/IIIa by plasmin: determinants and functional consequences. *Blood* 1994; 83:404-14.
52. Plessier A., Rautou P.E., Valla D.C., et al Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012; 56 (suppl. 1):25-38.
53. Poujol-Robert A., Boelle P.Y., Poupon R., Robert A. Factor V Leiden as a risk factor for cirrhosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1174-5.
54. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H., van Zandvoort M.A., Egbrink M.G. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454:345-59.
55. Senzolo M., Cholongitas E., Thalheimer U., et al. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2009; 13:43-53.
56. Senzolo M., Sartori T., Rossetto V. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic porto-systemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32:919-27.
57. Singh V., Sinha S.K., Nain C.K., et al. Budd-Chiari syndrome: our experience of 71 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:550-4.
58. Squire J.M., Chew M., Nneji G., et al. Quasi-periodic substructure in the microvessel endothelial glycocalyx: a possible explanation for molecular filtering? *J Struc Biol* 2001; 136:239-55.
59. Tripodi A., Anstee Q.M., Sogaard K.K., Primignani M., Valla D.C. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9(9):1713-23.
60. Tripodi A., Mannucci P.M. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol* 2007; 46:727-33.
61. Tripodi A., Mannucci P.M. The coagulopathy of chronic liver disease. *New Engl J Med* 2011; 365 (2):147-56.
62. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., et al. An imbalance of pro- vs. anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137:2105-11.
63. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: The role of platelets. *Hepatology* 2006; 44:440-5.
64. Tripodi A., Salerno F., Chantarangkul V., et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41:553-8.
65. Tsochatzis E.A., Senzolo M., Germani G., Gatt A., Burroughs A.K. Systematic review: Portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (3):366-74.
66. Turitto V.T., Baumgartner H.R. Platelet interaction with subendothelium in a perfusion system: physical role of red blood cells. *Microvasc Res* 1975; 9:335-44.
67. Uemura M., Fujimura Y., Ko S., Matsumoto M., Nakajima Y., Fukui H. Determination of ADAMTS13 and its clinical significance for ADAMTS13 supplementation therapy to improve the survival of patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011:759047.
68. Valla D.C. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology* 2008; 47 (4):1384-93.
69. Villa E., Zecchini R., Marietta M., et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis (PVT) and decompensation in advanced cirrhotic individuals: final report of a prospective randomized controlled trial. *Hepatology* 2011; 54, article 418a.
70. Wanless I.R., Liu J.J., Butany J. Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis). *Hepatology* 1995; 21:1232-7.
71. Wanless I.R., Wong F., Blendis L.M., Greig P., Heathcote E.J., Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21:1238-47.
72. Webster G.J., Burroughs A.K., Riordan S.M. Review article: portal vein thrombosis – new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1-9.
73. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Ann Rev Biomed Eng* 2007; 9:121-87.
74. Wright M., Goldin R., Hellier S., et al. Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus infection. *Gut* 2003; 52:1206-10.

Фиброз печени и маркёры функции эндотелия у пациентов с метаболическим синдромом и ранними нарушениями углеводного обмена

Л. В. Чеснокова¹, И. М. Петров¹, Е. А. Сидорова¹,
И. А. Трошина¹, Ю. А. Петрова²

¹ ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Тюмень, Российская Федерация

² ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный нефтегазовый университет»,
г. Тюмень, Российская Федерация

Liver fibrosis and markers of endothelial function at metabolic syndrome and early disorders of carbohydrate metabolism

L. V. Chesnokova¹, I. M. Petrov¹, Ye. A. Sidorova¹, I. A. Troshina¹, Yu. A. Petrova²

¹ State educational government-financed institution of higher professional education
«Tyumen state medical academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education
«Tyumen state oil-and-gas university», Tyumen, Russian Federation

Цель исследования. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в ассоциации с ранними нарушениями углеводного обмена в зависимости от выраженности фиброза печени.

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов с метаболическим синдромом (МС) в сочетании с ранними нарушениями углеводного обмена (женщин 71,6%) в возрасте 47,5 (42–49) года, значения индекса массы тела 34,6 (32,4–38,4) кг/м². У 72%

Aim of investigation. Complex estimation of endothelial function at *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) in association with early disorders of carbohydrate metabolism, in relation to liver fibrosis severity.

Material and methods. Overall 67 patients with *metabolic syndrome* (MS) in combination to early carbohydrate metabolism disorders (71,6% women), mean age was 47,5 (42–49 years), body mass index — 34,6 kg/m² (32,4–38,4 kg/m²) were investigated. In 72% of patients presence of NAFLD at steatosis stage and in 18% — at non-alcoholic steatohepatitis stage was found.

Чеснокова Лариса Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия». Контактная информация: l.v.chesnokova@mail.ru; 625007, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Chesnokova Larisa V — MD, lecturer, chair of hospital course of internal diseases with endocrinology module, State educational government-financed institution of higher professional education «Tyumen state medical academy». Contact information: l.v.chesnokova@mail.ru; 625007, Tyumen, Odessa street, 54

Петров Иван Михайлович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия». Контактная информация: petrovtkb@mail.ru; 625007, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Petrov Ivan M — MD, assistant-professor, chair of hospital of internal diseases and endocrinology module, State educational government-financed institution of higher professional education «Tyumen state medical academy». Contact information: petrovtkb@mail.ru; 625007, Tyumen, Odessa street, 54

Сидорова Евгения Андреевна — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия». Контактная информация: 625007, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Sidorova Yevgeniya A — post-graduate student, chair of hospital course of internal diseases with endocrinology module, State educational government-financed institution of higher professional education «Tyumen state medical academy». Contact information: 625007, Tyumen, Odessa street, 54

отмечено наличие НАЖБП в стадии стеатоза и у 18% в стадии неалкогольного стеатогепатита.

Результаты. У пациентов с МС в ассоциации с ранними нарушениями углеводного обмена фиброз печени в стадии F_1 по системе «METAVIR» регистрируется в 25%, F_2 — в 16%, F_3 — в 13% и F_4 — в 1,5% случаев. По мере увеличения стадии фиброза отмечен прогрессивный рост содержания $TNF-\alpha$ ($p=0,0265$), IL-6 ($p=0,0012$) и эндотелина-1 ($p=0,0137$) на фоне снижения концентрации адипонектина ($p=0,0026$) и прироста диаметра плечевой артерии после компрессии ($p=0,005$).

Выводы. Наличие и степень выраженности фиброза печени у пациентов с МС в сочетании с ранними нарушениями углеводного обмена ассоциируется с ростом концентрации провоспалительных цитокинов, эндотелина-1 на фоне уменьшения содержания адипонектина и снижения способности эндотелия к вазодилатации.

Ключевые слова: фиброз печени, эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром, ранние нарушения углеводного обмена.

Results. In patients with MS in association to early disorders of carbohydrate metabolism liver fibrosis at F_1 METAVIR stage was revealed in 25%, at F_2 — in 16%, at F_3 — in 13% and at F_4 — in 1,5% of all cases. Along with increase of fibrosis stage progressive elevation of $TNF-\alpha$ ($p=0,0265$), IL-6 ($p=0,0012$) and endothelin-1 ($p=0,0137$) contents on background of decrease of adiponectin concentration ($p=0,0026$) and gain of humeral artery diameter after compression ($p=0,005$) was marked.

Conclusions. Presence and severity of liver fibrosis at MS in combination to early disorders of carbohydrate metabolism are related to increase of proinflammatory cytokines, endothelin-1 concentration on a background of reduction of adiponectin contents and decrease of endothelium vasodilation capacity.

Key words: liver fibrosis, endothelial dysfunction, metabolic syndrome, early disorders of carbohydrate metabolism.

По данным крупного эпидемиологического исследования DIREG_L_01903, проведенного в Российской Федерации в 2007 г., признаки *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) отмечаются у 26,1% взрослого населения, обращающегося в поликлиники, при наличии прямой ассоциации данного заболевания с абдоминальным ожирением, дислипидемией и артериальной гипертензией [1]. Некоторые исследования свидетельствуют о наличии признаков НАЖБП у 75% лиц с избытком массы тела и практически у 100% пациентов с ожирением и *метаболическим синдромом* (МС) [2, 3]. По мнению В.Т. Ивашкина, тесная связь НАЖБП с избыточной массой тела дает основания рассматривать это заболевание как печеночный компонент МС [4].

С современных позиций патогенез НАЖБП при МС объясняется не только инсулинорезистентностью, но и формированием системного воспаления в организме [5, 6], что приводит к развитию *эндотелиальной дисфункции* (ЭД). Результаты исследований А.П. Щекотовой свидетельствуют о сходных проявлениях поражения эндотелия при желчнокаменной болезни, хронических вирусных гепатитах и у больных с очаговыми процессами в печени, а определение маркеров функционального состояния эндотелия, воспаления и фиброза может использоваться для оценки тяжести поражения гепатобилиарной системы [7].

Данные предпосылки, наряду с неоднозначной ролью содержания адипокинов в развитии ЭД и суммарного вклада в риск развития кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с НАЖБП [8], определили вектор настоящей работы.

Цель исследования: у пациентов с НАЖБП в ассоциации с ранними нарушениями углеводного обмена провести комплексную оценку функционального состояния эндотелия с учетом содержания маркеров воспаления и некоторых адипокинов в зависимости от выраженности фиброза печени по данным эластографии.

Материал и методы исследования

Обследовано 67 пациентов с МС (IDF 2005) в сочетании с ранними нарушениями углеводного обмена. Нарушенная гликемия натощак диагностировалась при концентрации глюкозы в плазме крови $\geq 5,6$ – $6,1$ ммоль/л и нарушения толерантности к глюкозе $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой. Среди обследованных доля мужчин составила 28,4% (19/67), женщин — 71,6% (48/67), медиана (интерквартильный размах) возраста 47,5 (42–49) года. Критерии исключения из исследования: перенесенные ранее вирусные гепатиты, токсические, лекарственные, врожденные метаболические заболевания печени; быстрое похудание, парентеральное питание более 2 нед, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции и описторхозная инвазия. Работа выполнена в соответствии с этическим стандартом Комитета по экспериментам на человеке с соблюдением требований Хельсинской декларации и одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России. От каждого обследованного человека получено информированное согласие на использование материалов в научных исследованиях.

Медиана (Q_1-Q_3) индекса массы тела пациентов с МС составила 34,6 (32,4–38,4) кг/м², значения окружности талии 1,07 (1,01–1,18) м, окружности бедер 0,99 (0,95–1,04) м и их соотношение — 1,08 (1,02–1,16) у.е. Медиана систолического и диастолического артериального давления 140 (135–150) мм рт. ст. и 95 (90–100) мм рт. ст. соответственно. Анализ уровня трансаминаз показал, что активность аспартатаминотрансферазы составила 38 (34–50) МЕ/л, аланинаминотрансферазы 42 (25–52,5) МЕ/л, щелочной фосфатазы 315 (257–387) МЕ/л и гамма-глутамилтранспептидазы 67 (39–75) МЕ/л.

Ультразвуковыми критериями стеатоза печени (Acuvix V20 Prestige) являлось более чем 10% содержание в ней триглицеридов относительно сухой массы в сочетании с дистальным затуханием эхосигнала, диффузной гиперэхогенностью паренхимы печени, увеличением ее эхогенности по сравнению с почками, нечеткостью сосудистого рисунка. Повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза от уровня, рекомендованного для практически здоровых лиц рассматривалось нами как маркер наличия *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ). Установлено, что при ассоциации МС с ранними нарушениями углеводного обмена признаки НАЖБП регистрируются у 100% обследованных, при этом у 71,6% (49/67) в стадии стеатоза, у оставшихся 28,4% (19/67) в стадии НАСГ.

Для определения концентрации инсулина, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), лептина, адипонектина и эндотелина-1 (ET-1) в плазме крови использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа («Multiscan» ThermoLabSystems). Для изучения метаболизма оксида азота исследовали концентрацию стабильных метаболитов оксида азота (NO₂ и NO₃) в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с применением реактива Гриса [9].

Эндотелий-зависимая вазодилатация оценивалась по параметрам исследования плечевой артерии (Acuson «Sequoia-512», USA) с помощью линейного датчика с частотой 7 МГц, направление плоскости сканирования было строго перпендикулярно продольной оси сосуда и сосудистой стенке, за нормальные значения принимали показатели прироста дилатации артерии на 10% и более.

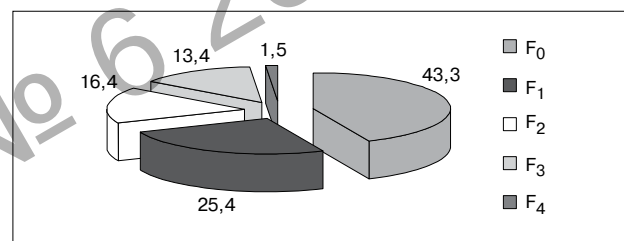
Эластометрия (Fibroscan, Echosens, Франция), морфологическая оценка стадии фиброза проводилась по системе «METAVIR»: F₀ — отсутствие фиброза, F₁ — портальный фиброз без септ, F₂ — портальный фиброз в сочетании с единичными септами, F₃ — портальный фиброз в сочетании с множественными септами, без ложных долек, F₄ — цирроз печени.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием программы Statistica 10. Непрерывные переменные

представлены в виде медианы и значений 25–75 перцентиля — Me (Q_1-Q_3). Для определения статистической значимости различий по количественным признакам использовался критерий Краскела–Уоллиса, по качественным признакам — критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для исследования зависимостей между переменными применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Представленные на рисунке данные свидетельствуют, что несмотря на наличие у всех обследованных ультразвуковых признаков НАЖБП, по результатам эластометрии у 43,3% (29/67) отсутствовали признаки фиброза печени. Портальный фиброз без септ зарегистрирован у четверти больных (25,4%), в сочетании с единичными септами (что по системе «METAVIR» соответствует стадии F₂) — у 16,4% (11/67), портальный фиброз в сочетании с множественными септами, без ложных долек и цирроз печени отмечены у 13,4% (9/67) и 1,5% (1/67) соответственно.



Выраженность фиброза у больных с метаболическим синдромом и ранними нарушениями углеводного обмена по системе «METAVIR», %

Для проведения сравнительного анализа выраженности метаболических нарушений и состояния функции эндотелия в зависимости от стадии фиброза обследуемые были разделены на три группы. В *первую* группу вошли 29 пациентов без признаков фиброза печени (F₀), во *вторую* — 28 пациентов со стадией фиброза F_{1–2} и в *третью* — 10 пациентов с выраженными фибротическими изменениями F_{3–4}. Сравнительный анализ таких параметров углеводного обмена, как концентрация инсулина и *индекс инсулинорезистентности* (HOMA IR) не показал значимых различий между группами, уровень значимости критерия Краскела–Уоллиса составил $p=0,0897$ и $p=0,0645$ соответственно (табл. 1).

При исследовании концентрации провоспалительных цитокинов отмечен прогрессивный рост содержания TNF- α и IL-6 по мере увеличения стадии фиброза печени ($p=0,0265$ и $p=0,0012$). Так, у пациентов со стадией фиброза F_{3–4} содержание данных цитокинов составило 401,3 (353,1–416,4)

Таблица 1

Концентрация инсулина, провоспалительных цитокинов и адипокинов у пациентов с НАЖБП в ассоциации с ранними нарушениями углеводного обмена в зависимости от стадии фиброза печени

Показатель	Группа			K-W test
	первая (F_0), $n=29$	вторая (F_{1-2}), $n=28$	третья (F_{3-4}), $n=10$	
Инсулин, нг/мл	20,3 (15,1–26,2)	22,9 (17,7–23,6)	21,6 (18,2–25,1)	$p=0,0897$
Индекс НОМА IR	5,7 (3,7–6,9)	5,7 (3,6–6,2)	5,8 (4,0–6,4)	$p=0,0645$
TNF- α , пг/мл	296,3 (121,1–321,3)	328,5 (174,7–396,7)	401,3 (353,1–416,4)	$p=0,0265$
IL-6, пг/мл	5,4 (4,5–7,1)	6,75 (2,4–9,5)	16,4 (8,6–19,6)	$p=0,0012$
Лептин, нг/мл	21,2 (13,9–25,8)	20,4 (13,4–26,5)	22,6 (16,4–28,2)	$p=0,6090$
Адипонектин, нг/мл	9,0 (7,8–11,9)	8,1 (7,2–10,4)	7,5 (6,9–8,4)	$p=0,0026$

Примечание. p – уровень значимости критерия Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis test, K–W test).

Таблица 2

Концентрация эндотелина-1, метаболитов оксида азота и параметры эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с НАЖБП в ассоциации с ранними нарушениями углеводного обмена в зависимости от стадии фиброза печени

Показатель	Группа			K-W test
	первая (F_0), $n=29$	вторая (F_{1-2}), $n=28$	третья (F_{3-4}), $n=10$	
ЕТ-1, нг/мл	1,5 (1,0–2,1)	2,1 (1,4–2,8)	3,1 (2,0–4,3)	$p=0,0137$
$NO_2 + NO_3$, мкмоль/л	32,4 (21,5–36,5)	29,4 (21,9–34,7)	31,4 (25,1–33,9)	$p=0,0848$
Исходно RI, у.е.	0,8 (0,7–0,9)	0,8 (0,7–0,9)	0,8 (0,7–0,9)	$p=0,245$
RI после компрессии, у.е.	0,7 (0,6–0,8)	0,7 (0,6–0,8)	0,7 (0,6–0,8)	$p=0,0302$
Исходно S/D, у.е.	5,6 (4,3–6,9)	5,7 (4,1–6,6)	5,4 (4,1–6,8)	$p=0,2075$
S/D после компрессии, у.е.	9,9 (6,2–12,1)	10,1 (6,2–12,1)	12,1 (6,2–12,1)	$p=0,0128$
Прирост диаметра, %	6,9 (5,7–7,9)	5,9 (5,0–7,2)	5,7 (4,9–6,1)	$p=0,0050$

Примечание. То же, что в табл. 1.

и 16,4 (8,6–19,6) пг/мл, при этом медиана концентрации IL-6 была практически в 3 раза выше аналогичного параметра у пациентов без эластометрических признаков фиброза. На фоне этого содержание лептина значимо по группам не различалось ($p=0,6090$), а адипонектина было обратно пропорционально выраженности фиброза ($p=0,0026$). Так, у пациентов третьей группы с F_{3-4} медиана (Q_1 – Q_3) его концентрации составила 7,5 (6,9–8,4) нг/мл. По уровню ЕТ-1 (табл. 2) также установлены значимые различия между группами ($p=0,0137$), тогда как по содержанию метаболитов оксида азота ($NO_2 + NO_3$) аналогичной тенденции не получено ($p=0,0848$).

Сравнительный анализ диаметра (D) плечевой артерии и линейных параметров скорости (S) кровотока в пробе с компрессией (см. табл. 2) показал, что при отсутствии исходных различий ($p=0,245$) в индексе резистентности сосудов (RI) после компрессии отмечены более высокие значения данного параметра в группах с фиброзом печени ($p=0,0302$), аналогичные особенности фиксиро-

вались и по абсолютным показателям соотношения скорости к диаметру (S/D). После компрессии значения указанных выше параметров возросли практически в 2 раза, достоверно различаясь по группам ($p=0,0128$), хотя исходно, независимо от выраженности фиброза, имелись сопоставимые уровни исследуемого параметра ($p=0,2075$).

Медиана прироста диаметра плечевой артерии у пациентов первой группы составила 6,9 (5,7–7,9)%, во второй группе 5,9 (5,0–7,2)%, в третьей группе 5,7 (4,9–6,1)%, различия между группами статистически значимы ($p=0,005$).

Обсуждение результатов исследования

Исходя из данных литературы фиброз, формирующийся в печени, имеет отчетливую тенденцию к прогрессированию, и терминальная стадия НАСГ составляет 30–75% всех случаев криптогенного цирроза печени, кроме этого, примерно в 7% цирроз трансформируется в гепатоцеллюлярную

карциному [10]. Однако значимость НАЖБП обусловлена наличием тесных интеграционных взаимосвязей с генезом атеросклеротических поражений сосудистого русла [11, 12]. Вовлекаясь в патологический процесс, печень не только становится органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения при инсулинорезистентности [13].

Самым точным методом диагностики наличия и стадии НАЖБП считается морфологическое исследование биоптата, но вследствие объективных причин использование этого метода в широкой клинической практике крайне затруднительно. Вместе с тем сывороточные маркёры воспаления и фиброза, объединенные в ряд различных диагностических алгоритмов, требуют независимой проверки и сравнения [14], тогда как эластометрия показывает неплохие результаты в плане определения выраженности фиброза печени при НАЖБП.

В настоящее время, эндотелиальная функция рассматривается как интегральный аспект синдрома инсулинорезистентности [15, 16], а факторы, воздействующие на эндотелий, за счет увеличения реактивности сосудов способны повышать риск кардиоваскулярных осложнений. Наиболее значимыми факторами риска развития активации эндотелия являются гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, а также нарушение баланса оксида азота и активных форм кислорода [17–19].

Полученные нами данные свидетельствуют, что у большинства пациентов с НАЖБП на фоне МС в ассоциации с ранними нарушениями углеводного обмена регистрируется снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (прирост диаметра <10%), что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции. Нормальные значения прироста диаметра плечевой артерии регистрировались у 11,9% (8/67) обследованных больных, при этом в группе без фиброза печени доля таких больных составила 17,3% (5/29), во второй группе 10,7% (3/28), в третьей группе прирост диаметра на 10% и более не отмечен ни у одного пациента.

Одним из методов оценки выраженности ЭД является определение содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. По результатам нашего исследования установлено, что наличие и степень выраженности фиброза печени ассоциируется с ростом концентрации таких маркёров воспаления, как TNF- α и IL-6. Интересно отметить, что влияние IL-6 на

выраженность ЭД нельзя считать окончательно установленным. Согласно некоторым данным, во время физических упражнений происходит активация синтеза и высвобождения IL-6 в мышечной ткани, что повышает чувствительность к инсулину на ранних этапах восстановления [20].

Установлено, что лептин вызывает ЭД, усиливая эффекты ангиотензина II на уровень артериального давления. Указанные эффекты реализуются путем активации симпатической нервной системы и играют ведущую роль в повышении жесткости сосудов и развитии гипертензии у пациентов с ожирением [21]. На фоне этого адипонектин и грелин оказывают благотворное влияние на эндотелиальные клетки [22], в частности адипонектин стимулирует фосфорилирование аденозин монофосфата, оказывая прямое воздействие на сосудистый эндотелий, уменьшая воспалительный ответ на механические повреждения [23].

По мнению ведущих российских ученых, по содержанию адипонектина можно прогнозировать развитие стеатоза и тяжесть НАЖБП: сниженный уровень адипонектина при инсулинорезистентности сопряжен с «провоспалительным статусом» [15]. При исследовании взаимосвязи адипокинов с состоянием эндотелий-зависимой вазодилатации выявлено наличие обратной ассоциации с концентрацией лептина ($r = -0,24$, $p = 0,03$) и прямой с содержанием адипонектина ($r = 0,64$, $p = 0,001$).

Выводы

НАЖБП регистрируется у 100% пациентов с МС в ассоциации с ранними нарушениями углеводного обмена, в 72% случаев ее структура представлена жировым гепатозом и в 18% НАСГ, при этом эластометрические признаки фиброза печени отмечаются у 57% пациентов данной группы.

Степень выраженности фиброза у пациентов с МС в сочетании с ранними нарушениями углеводного обмена взаимосвязана с ростом концентрации провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), эндотелина-1 и уменьшением содержания адипонектина на фоне снижения способности эндотелия к вазодилатации.

При наличии нарушений углеводного обмена у пациентов с МС и НАЖБП рекомендуется дополнительно проводить эластометрию для выявления фиброза печени и исследование уровня провоспалительных цитокинов как факторов формирования высокого сердечно-сосудистого риска.

Список литературы

1. Елисеева Л.Н., Будахова Т.М., Долганова Т.Ю., Бочарникова М.И. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике. Рос мед вести 2009; 14(1):31-6.

1. Yeliseyeva L.N., Budashova T.M., Dolganova T.Yu., Bocharnikova M.I. Detection of non-alcoholic fatty liver disease in clinical practice. Ros med vesti 2009; 14 (1):31-6.
2. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А., Медведева И.В. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза у больных

- с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Клин мед 2013; 12(91):34-8.
2. Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A., Medvedeva I.V. Contents of proinflammatory cytokines in relation to fibrosis stage at metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Klin med 2013; 12(91):34-8.
 3. Stefan N., Kantartzis K., Häring H. Causes and metabolic consequences of fatty liver. Endocr Rev 2008; 29(7):939-60.
 4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Рос мед вести 2009; 3(14):1-12.
 4. Izashkin V.T., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ros med vesti 2009; 3(14):1-12.
 5. Saltiel A.R., Pessin J.E. Insulin signaling pathways in time and space. Trends Cell Biol 2002; 12:65-71.
 6. Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends Immunol 2004; 25:4-7.
 7. Щекотова А.П., Котельникова Л.П., Мугатаров И.Н., Федачук Н.Н. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии. Фундаментальные исследования 2013; 5(2):451-5.
 7. Schekotova A.P., Kotelnikova L.P., Mugatarov I.N., Fedachuk N.N. Endothelial dysfunction, inflammation and fibrosis at hepatobiliary pathology. Fundamental'nye issledovaniya 2013; 5(2):451-5.
 8. Kyosuke S., Hidetaka N. Chapter five - Screening for adiponectin secretion regulators. Vitam Horm 2012; 90:125-41.
 9. Орлова Е.А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности. Укр журн екстремальной медицины 2002; 1(3):79-82.
 9. Orlova E.A. Tissue nitrites and nitrates at acute experimental renal failure. Ukr zhurn ekstremalnoy meditsiny 2002; 1(3):79-82.
 10. Ratzu 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(2):372-84.
 11. D'Aiuto F., Parkar M., Nibali L., Suvan J., Lessem J., Tonetti M.S. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. Am Heart J 2006; 151:977-84.
 12. Li X., Tse H.F., Jin L.J. Novel endothelial biomarkers: Implications for periodontal disease and CVD. JDR. Diabet Med 2011; 90:1062-9.
 13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(1):4-13.
 14. Hink U., Huige L., Hanke M., Mathias O., et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Circ Res 2001; 88:14.
 15. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction. Circulation 2007; 115:1285-95.
 16. Fisman E.Z., Tenenbaum A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. Cardiovasc Diabetol 2010; 9:62.
 17. Wang J., Wang H., Luo W., Guo C., et al. Leptin-induced endothelial dysfunction is mediated by sympathetic nervous system activity. J Am Heart Assoc 2013; 2:e000299.
 18. Fisman E.Z., Tenenbaum A. Adiponectin: A manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? Cardiovasc Diabetol 2014; 13(1):103.
 19. Toda N., Okamura T. Obesity impairs vasodilatation and blood flow increase mediated by endothelial nitric oxide: an overview. J Clin Pharmacol 2013; 53(12):1228-39.
 20. Sanyal A.J., Banas C., Sargeant C., et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. Hepatology 2006; 43:682-9.
 21. Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Сахарный диабет. 2010; 1:55-64.
 21. Kosobyan Ye.P., Smirnova O.M. Modern concepts of non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. Sakharny diabet. 2010; 1:55-64.
 22. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? Diabetologia 2008; 51:1947-53.
 23. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. Эксп клин гастроэнтерол 2010; 7:20-4.
 23. Roytberg G.E., Sharkhun O.O., Platonova O.E., Ushakova T.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor of atherosclerosis. Eksp klin gastroenterol 2010; 7:20-4.

Диагностическая эффективность серологических и эпигенетических методов скрининга рака толстой кишки

О. И. Кит¹, Д. В. Бурцев², А. Ю. Максимов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Diagnostic efficacy of serological and epigenetic methods of screening diagnostics of colorectal cancer

O. I. Kit¹, D. V. Burtsev², A. Yu. Maksimov¹

¹ Federal state-funded institution «Rostov Research Oncology Institute» Ministry of healthcare of Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Federal state-funded institution of the Rostov area «Regional diagnostic center», Rostov-on-Don, Russian Federation

Цель исследования. Создание адекватных скрининговых и диагностических алгоритмов по выявлению колоректального рака.

Материал и методы. Основную группу составили 204 больных, у которых рак толстой кишки (РТК) был выявлен при проведении скрининговых мероприятий у 1669 пациентов с помощью иммунохимического теста кала на скрытую кровь (СКК). В контрольную группу вошли 213 больных РТК, которые самостоятельно обратились в онкологические учреждения с кишечными либо общими жалобами. Скрининговые мероприятия объединяли методики: иммунохроматографический тест на СКК, определение в крови онкомаркеров – раковоэмбрионального антигена (РЭА), онкоантигенов СА 19-9, СА 242), метилированной ДНК гена септина 9.

Результаты. Диагностическая эффективность скрининга РТК путем определения уровней в крови РЭА, СА 242 и СА 19-9 составляет соответственно 40,4, 50,8 и 51,7%. Эпигенетический тест на наличие метилата ДНК гена SEPT9 в крови как скрининговая мера характеризуется высокой диагностической эффективностью – 86,5%. На начальном

Aim of investigation. Development of adequate screening and diagnostic algorithms on colorectal cancer detection.

Material and methods. The main group included 204 patients with colorectal cancer (CRC), that has been revealed at screening of 1669 patients by immunochemical fecal occult blood test (FOBT). Control group included 213 CRC patients who have addressed oncologic institutions for intestinal or general complaints independently. Screening program included: immunochromatographic FOBT, blood test for tumor markers — carcinoembryonic antigen (CEA), onco-antigens CA 19-9, CA 242), methylated DNA of septin 9 gene.

Results. Diagnostic efficacy of CRC screening diagnostics by testing of blood levels of CEA, CA 242 and CA 19-9 was 40,4, 50,8 and 51,7% respectively. Epigenetic tests for DNA methylate of SEPT9 gene in blood as screening procedure was characterized by high diagnostic efficacy — 86,5%. At the initial stage of screening diagnostics optimum combination of methods is immunochemical FOBT at 100 ng/ml threshold and assessment of DNA methylate of gene SEPT9 in

Кит Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт». Контактная информация: onko-sekretar@mail.ru; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63
Kit Oleg I — MD, PhD, professor, director of the Federal state-funded institution «Rostov Research Oncology Institute». Contact information: onko-sekretar@mail.ru; 344037, Rostov-on-Don, 14-th line street, 63

этапе скрининга оптимальным сочетанием методов является иммунохимический тест на СКК при пороге 100 нг/мл, определение наличия метилата ДНК гена SEPT9 в крови. Диагностическая эффективность 1-го этапа скрининга составляет 90%.

Выводы. Начальный этап скрининга РТК, объединяющий иммунохимический тест на СКК при пороге 100 нг/мл, определение метилата ДНК гена SEPT9 в крови, обладает оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, эффективности и затратности.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, онкомаркеры, диагностика.

Колоректальный рак является широко распространенной в мире патологией, ежегодная заболеваемость достигает 1 млн случаев, а ежегодная смертность превышает 500 000 человек [5]. По числу летальных исходов от злокачественных новообразований он занимает второе место среди мужчин и женщин [2]. В Российской Федерации распространенность заболеваний ободочной кишки значительна и достигает 32 случая на 100 тыс. населения, из них 11,3 случая приходится на колоректальный рак [9]. Тревожным является тот факт, что на 100 новых больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на 1-м году с момента установления диагноза около 40% [10]. Данное обстоятельство обусловлено тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% больных раком прямой кишки [8].

Под скринингом заболевания понимают применение различных методов исследования, позволяющих диагностировать опухоль на ранней стадии, когда еще нет симптомов болезни [1]. Целью скрининга является раннее активное выявление бессимптомного рака и его лечение [3]. К сожалению, уровень скрининга в странах с высоким риском колоректального рака, включая Россию, остается низким. Ошибки на догоспитальном этапе, несмотря на впечатляющий арсенал диагностических возможностей, достигают 87,8% [4]. Видимо, проблема заключена в отсутствии системности и достаточной кратности использования диагностических инноваций [6, 7]. Необходимость разработки логических схем, имеющих своей целью оптимизацию каждого этапа скрининга и диагностического процесса для выявления рака толстой кишки, очевидна.

В связи с вышеизложенным в задачи исследования входило создание адекватных скрининговых и диагностических алгоритмов по выявлению колоректального рака.

blood. Diagnostic efficacy of the 1-st stage of screening diagnostics was 90%.

Conclusions. The initial stage of screening diagnostics CRC including immunochemical FOBT tests at threshold of 100 ng/ml, assessment of DNA methylate of SEPT9 gene in blood, provide optimum ratio of sensitivity and specificity and cost efficacy.

Key words: colorectal cancer, screening diagnostics, tumor markers, diagnostics.

Материал и методы исследования

В исследование включено 1669 пациентов, обследованных в ГБУ РО «Областной консультативно-диагностический центр» г. Ростова-на-Дону по системе скрининга, и 213 больных, которые самостоятельно обратились в специализированные онкологические учреждения с кишечными либо общими системными жалобами. Основную группу составили 204 больных, у которых рак толстой кишки был выявлен при проведении скрининговых мероприятий среди 1669 пациентов и затем подтвержден с помощью *фиброколоноскопии* (ФКС) с гистологическим исследованием биоптатов. В группе скрининга клинических проявлений заболевания не было, жалоб на дисфункцию толстой кишки пациенты не предъявляли. В контрольную группу включены 56 здоровых лиц, у которых отсутствовала патология желудочно-кишечного тракта, что было доказано с помощью эндоскопических методов исследования. От всех пациентов получали письменное информированное согласие для участия в исследовании.

В число скрининговых мероприятий на начальном этапе входили: иммунохроматографический тест *кала на скрытую кровь* (СКК), определение в крови онкомаркеров — *раковоэмбрионального антигена* (РЭА), онкоантигенов СА 19-9, СА 242 и метилированной ДНК гена септина 9. Из числа перечисленных методика определения метилированной ДНК гена септина 9 находится на стадии апробации в ряде зарубежных клиник (США, Швейцария) [11], в 2012 г. она была внедрена в лаборатории «Областного консультативно-диагностического центра» Ростова-на-Дону и до момента настоящего исследования не использовалась ни в одной из российских клиник.

В основной группе мужчин было 99 (48,5%), женщин — 105 (51,5%), в контрольной группе — соответственно 31 (55,4%) и 25 (44,6%). Средний возраст пациентов основной группы составил $61,4 \pm 1,56$ года, в контрольной группе $58,7 \pm 1,23$ года. Распределение больных основной группы с учетом классификации TNM отражено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных раком толстой
кишки с учетом классификации TNM

Стадия TNM	Основная группа	
	Абс. число	%
T ₁ N ₀ M0	21	10,3
T ₂ N ₀ M0	141	69,1
T ₃ N ₀ M0	24	11,8
T ₃ N ₁ M0	12	5,9
T ₃ N ₂ M0	6	2,9
Всего ...	204	100,0

Опухоли имели различную глубину инвазии в кишечную стенку. В основной группе прорастание слизистого и подслизистого слоев (T₁) наблюдали у 21 (10,3%) больного, врастание опухоли в мышечную оболочку (T₂) — у 141 (69,1%), прорастание всех слоев в стенку кишки (T₃) — у 42 (20,6%). Наличие регионарных метастазов в периколарных лимфоузлах (N₁–N₂) отмечено у 18 (8,8%) пациентов.

При гистологическом исследовании биопсийного материала у всех больных были диагностированы аденокарциномы толстой кишки различной степени дифференцировки: низкая — 24 (11,8%), средняя — 138 (67,6%) и высокая — 42 (20,6%).

Анализ частоты различных локализаций опухоли у больных основной группы показал, что чаще других выявлялся рак сигмовидной ободочной (25,5%) и прямой (21,6%) кишки. На третьем и четвертом месте были злокачественные новообразования поперечной ободочной (11,3%) и слепой (10,8%) кишки.

Исследование кала на скрытую кровь проводили с помощью иммунохроматографического теста (Hexagon OBTI). Для заключения использовали предел количества гемоглобина в кале 50 и 100 нг/мл. Определение онкомаркера РЭА в крови базировалось на принципе твердофазового ферментосвязанного иммуносорбентного теста с применением набора DRG CEA ELISA (США). Уровни онкоантигенов СА 19-9 и СА 242 исследовали иммуноферментным методом (ELISA) с использованием соответствующих наборов Calbiotech СА 19-9 ELISA ИФА (США) и Calbiotech СА 242 ELISA ИФА (США). Качественный анализ наличия метилата гена SEPT9 в крови осуществляли, используя протокол Epi proColon теста (Epigenomics AG, Berlin, Germany) для *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) в реальном времени, которую выполняли на амплификаторе (Roche Applied Science, Indianapolis, Indiana).

Для проведения ФКС использовали видеоинформационные системы V-70, EVIS EXERA и EVIS EXERA-2 фирмы «OLYMPUS» (Япония), оснащенные видеоколоноскопами. При этом по показаниям при выявлении патологических объектов применяли, кроме стандартной, магнификационную эндоскопию с использованием видеоколоноскопа CF-180AI с функцией 74-электронного увеличения без потери качества, что делало возможным различать мельчайшие структуры слизистой и проводить исследование, близкое по качеству к микроскопическому, а также узкоспектральную эндоскопию с помощью видеоколоноскопов «180» для коррекции изображения. При выполнении ФКС прицельно забирали биоптаты толстой кишки для последующего гистологического исследования. Препараты окрашивали

Таблица 2
Показатели ROC-анализа диагностической значимости методов
начального этапа скрининга рака толстой кишки

Метод скрининга	ДЧ	ДС	ДЭ	AUC	z-статистика, p
Тест на скрытую кровь при пороге 50 нг/мл	41,9	94,9	93,1	0,613±0,0132	z=2,4 p=0,04
Тест на скрытую кровь при пороге 100 нг/мл	63,0	91,1	90,1	0,645±0,0241	z=2,9 p=0,02
СА19-9	27,9	87,5	51,7	0,602±0,0324	z=1,2 p=0,13
СА 242	41,7	83,9	50,8	0,632±0,0658	z=5,0 p=0,0001
РЭА	48,0	87,5	40,4	0,746±0,0468	z=5,2 p=0,0001
SEPT9 крови	85,3	91,1	86,5	0,821±0,0287	z=5,13 p=0,0000

Примечания: ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, ДЭ — диагностическая эффективность, AUC — площадь под ROC-кривой, z-статистика — критерий достоверности теста при доверительной вероятности p.

гематоксилином и эозином, проводили световую микроскопию.

Для расчета чувствительности, специфичности, эффективности (точности) диагностических тестов, нахождения диагностической точки разделения использовали ROC-анализ (*Receiver Operating Characteristic*). Значения площади под ROC-кривыми (*Area Under Curve*, AUC) позволяли оценить качество диагностических тестов. ROC-анализ проводили с помощью программы MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Параметры ROC-анализа диагностической значимости изучаемых методов скрининга рака толстой кишки представлены в табл. 2.

Низкая диагностическая чувствительность отдельного использования скрининговых методов для выявления рака толстой кишки была отмечена для онкомаркёров СА 19-9 (27,9%), СА 242 (41,7%), для РЭА (48%), теста на скрытую кровь в кале при пороговом значении гемоглобина 50 нг/мл (41,9%). Диагностическая чувствительность теста на скрытую кровь в кале при уровне 100 нг/мл возрастала до 63%.

Наиболее перспективным скрининговым методом был тест на наличие в крови метилированной ДНК гена SEPT9. Диагностическая чувствительность этого теста составила 85,3%. Площадь под ROC-кривой эпигенетического теста имела высокое

значение ($AUC = 0,821 \pm 0,0287$) и статистически значимо ($p < 0,05$) отличалась от аналогичных величин других методов начального этапа скрининга — анализ кала на скрытую кровь при пороговом значении 100 нг/мл ($0,645 \pm 0,0241$), определение уровня в крови онкомаркёров СА 19-9 ($0,602 \pm 0,0324$), СА 242 ($0,632 \pm 0,0658$), РЭА ($0,746 \pm 0,0468$).

При I стадии заболевания положительный результат теста на метилат ДНК гена SEPT9 в крови был выявлен у 34 (75,6%) больных основной группы, при II стадии — у 123 (87,2%), при III стадии — у 17 (94,4%). Чувствительность эпигенетического теста при I стадии составила 75,6%, при II стадии — 87,2%, при III стадии — 94,4%. Таким образом, диагностическая значимость эпигенетического теста на ранних стадиях колоректального рака была высокой. С повышением стадии рака от I к III чувствительность изучаемого теста увеличивалась.

На следующем этапе была изучена взаимосвязь между локализацией рака толстой кишки и чувствительностью теста по выявлению метилированной ДНК гена SEPT9 (табл. 3).

Анализ данных табл. 3 показал, что результаты Epi proColon-теста не зависели от локализации опухоли. В труднодоступных местах толстой кишки, где при ФКС существуют определенные затруднения для обнаружения новообразований, положительные результаты теста отмечаются в 83,3–100%.

Таким образом, определение в крови метилированной ДНК гена SEPT9 эффективно при ранних

Таблица 3

Результаты теста по выявлению метилированной ДНК гена SEPT9 в крови у больных раком толстой кишки в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	Общее число больных	Число больных с положительным результатом теста	Диагностическая чувствительность теста, %
Слепая кишка	22	21	95,5
Восходящая ободочная кишка	19	17	89,5
Печеночный изгиб	12	10	83,3
Поперечная ободочная кишка	23	15	65,2
Селезеночный изгиб	2	2	100,0
Нисходящая ободочная кишка	11	10	90,9
Сигмовидная ободочная кишка	52	44	84,6
Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	1	1	100,0
Неуточненная локализация в ободочной кишке	3	1	33,3
Ректосигмоидное соединение	15	13	86,7
Прямая кишка	44	40	90,9
Всего ...	204	174	85,3

стадиях рака толстой кишки, а также при проксимальной локализации опухоли.

В ходе исследования было установлено, что диагностической точкой разделения РЭА, при превышении которой увеличивается вероятность выявления рака толстой кишки, была величина 11,9 нг/мл. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 48%, а специфичность — 87,5%. Чувствительность изучаемого метода зависела от стадии заболевания: при I стадии она составила 20%, при II стадии — 53,2% и при III стадии 77,8%.

У больных раком толстой кишки при распространении процесса на лимфатические узлы уровень РЭА в крови возрастал практически вдвое ($p < 0,001$) — $56,7 \pm 1,5$ нг/мл против $25,9 \pm 1,2$ нг/мл. Степень дифференцировки опухоли также прямо пропорционально влияла на содержание данного онкоантигена.

После хирургического лечения в ранний послеоперационный период уровень РЭА достоверно снижался ($p < 0,001$) с $26,8 \pm 1,9$ до $8,3 \pm 0,8$ нг/мл. В отдаленный период наблюдения его концентрация зависела от наличия метастазов или рецидива заболевания. При прогрессировании опухолевого процесса уровень РЭА статистически значимо возрастал до $72,1 \pm 1,7$ нг/мл. У больных без рецидивов заболевания через 3 года после операции он был значительно ниже — $15,8 \pm 0,6$ нг/мл.

Таким образом, для выявления рака толстой кишки диагностическая чувствительность теста по оценке уровня РЭА в крови была недостаточной. Однако этот показатель отражает степень распространенности опухолевого процесса, его серийное определение в послеоперационный период хирургического лечения позволяет предположить рецидив заболевания при многократном повышении концентрации онкоантигена в крови.

На следующем этапе у больных скрининговой группы изучали эффективность исследования в крови карбогидрат-антигена СА 242. Изучение ROC-кривых показало, что диагностической точкой разделения СА 242, при превышении которой увеличивается риск наличия рака толстой кишки, была концентрация 23 Е/мл. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 41,7%, а специфичность — 83,9%. При верхней границе нормы 15 Е/мл чувствительность теста была крайне низкой, а специфичность — высокой, что привело бы при соблюдении такой точки разделения к гиподиагностике. Диагностическая чувствительность метода определения СА 242 в крови повышалась при III стадии заболевания. При I стадии она составила 33,3%, при II стадии — 43,3%, а при III стадии — 50%.

В случае распространения опухолевого процесса на лимфатические узлы уровень СА 242 возрастал незначительно ($p > 0,05$) — с $34,7 \pm 2,1$ до $41,7 \pm 1,5$ Е/мл. Степень дифференцировки

опухоли не влияла на содержание онкоантигена в крови.

После хирургического лечения в ранний послеоперационный период уровень СА 242 снижался с $35,2 \pm 1,7$ до $20,7 \pm 1,9$ Е/мл ($p < 0,05$). В отдаленный период наблюдения при развитии метастазов он возрастал в 4 раза до $80,5 \pm 1,6$ Е/мл. У больных без рецидивов заболевания через 3 года после операции уровень СА 242 достоверно не изменялся и составил $23,9 \pm 1,5$ Е/мл.

Таким образом, только по определению СА 242 в крови скрининг рака толстой кишки является неэффективным. Концентрация данного онкоантигена коррелировала со стадиями заболевания и отражала распространенность опухолевого процесса, что определяет целесообразность его динамичного серийного учета после операции у таких больных.

На следующем этапе исследовалась диагностическая значимость уровня карбогидрат-антигена СА 19-9. Диагностической точкой разделения была его концентрация в 46 Е/мл. При величине 46 Е/мл чувствительность и специфичность равнялись соответственно 27,9 и 87,5%. Диагностическая чувствительность метода составила при I стадии рака толстой кишки 17,8%, при II стадии — 27,6% и при III стадии — 55,5%.

При распространении процесса на лимфатические узлы повышенный уровень СА 19-9 наблюдался в 88,9% и значительно возрастал по сравнению с больными без поражения лимфатических узлов — на 61,3%. Степень дифференцировки опухоли, как и в случае СА 242, не влияла на содержание онкоантигена в крови.

После хирургического лечения в ранний послеоперационный период уровень СА 19-9 снижался с $62,1 \pm 2,1$ до $44,1 \pm 2,5$ Е/мл. В отдаленный период наблюдения при развитии метастазов он возрастал с $62,1 \pm 2,1$ до $86,3 \pm 2,3$ Е/мл. У больных без рецидивов заболевания через 3 года после операции уровень СА 19-9 достоверно не изменялся и составил $47,2 \pm 1,9$ Е/мл.

Из сказанного следует, что самая низкая диагностическая эффективность в отношении скрининга рака толстой кишки была характерна для СА 19-9. Однако концентрация этого онкоантигена изменялась сопряженно со стадией болезни, его уровень отражал распространенность опухолевого процесса на лимфатические узлы и повышался при развитии метастазов и рецидивах заболевания.

Низкая диагностическая эффективность серологических методов скрининга рака толстой кишки обуславливала необходимость исследования значимости их сочетанного применения в комбинации с эпигенетическими опухолевыми маркерами для выявления рассматриваемой категории больных.

Комплексное использование методов скрининга рака толстой кишки приводило к последователь-

ному возрастанию их совместной диагностической ценности. Исключение составило сочетание определения онкогенов СА 242 и СА 19-9. При таком сочетании серологических методов скрининга диагностическая чувствительность не изменялась по сравнению с их одиночным применением.

Эффективной программой начального этапа скрининга оказался комплекс методов, включающий анкетирование для выяснения наследственной предрасположенности к заболеванию и факторов риска развития рака толстой кишки, иммунохроматографический анализ кала на скрытую кровь при пороговом значении 100 нг/мл и определение наличия метилата ДНК гена SEPT9 в крови (чувствительность 89,2%, специфичность 92,9%, эффективность 90%).

Кроме того, была разработана модель объективизации прогноза заболевания по тестам на СКК, мSEPT9, результатам определения уровней РЭА и СА 242 в крови (диагностическая чувствительность 87,3%). Математическое выражение модели было следующим:

$$p = 0,17 - 0,16 \cdot X_1 + 0,002 \cdot X_2 + 0,003 \cdot X_3 + 0,79 \cdot X_4,$$

где p — вероятность рака толстой кишки, X_1 — результат анализа на СКК при пороговом значении 100 нг/мл (1 — положительный, 0 — отрицательный), X_2 — уровень РЭА в крови в нг/мл, X_3 — уровень СА 242 в крови в Е/мл, X_4 — результат теста на метилат ДНК гена SEPT9 в крови (1 — положительный, 0 — отрицательный).

Детерминационная значимость разработанной модели была высокой, поскольку коэффициент детерминации R составил 0,89. Следовательно, созданная регрессионная модель в 89% предопределяла величину вероятности развития рака толстой кишки после начального этапа скрининга. Критерий Фишера ϕ составил 35,6 ($p < 0,001$), что указывало на высокую статистическую значимость регрессионной модели. Таким образом, прогноз прогрессирования болезни после операции был возможен уже при анализе результатов начального этапа скрининга.

Итак, совокупность серологических и эпигенетических методов скрининга ввиду их высокой диагностической чувствительности и меньшей

стоимости по сравнению с фиброколоноскопией могут выступать альтернативой эндоскопическому скринингу. Разработанные нами скрининговые программы, включающие неинвазивные тесты, доступные в выполнении как для обследуемого, так и для врача, обладают оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, эффективности и затратности. Кроме того, возрастание в крови уровней опухолевых маркеров поставляет дополнительную информацию о степени распространенности процесса и, что особенно важно, об эффективности проведенного лечения. Периодическое исследование изучаемых маркеров после окончания лечения дает возможность заподозрить развитие рецидива заболевания раньше традиционно используемых в онкологии методов диагностики.

Выводы

Диагностическая эффективность скрининга рака толстой кишки путем определения уровней в крови РЭА, СА 242 и СА 19-9 составляет соответственно 40,4, 50,8 и 51,7%. Уровни опухолевых маркеров изменяются сопряженно со стадией заболевания, отражают распространенность процесса на лимфатические узлы и повышаются при развитии метастазов и рецидивов заболевания.

Эпигенетический тест на наличие метилата ДНК гена SEPT9 в крови в качестве скринингового метода характеризуется высокими показателями диагностической чувствительности — 85,3%, диагностической специфичности — 91,1% и диагностической эффективности — 86,5%. Диагностическая чувствительность эпигенетического теста на ранних стадиях колоректального рака высокая: I стадия — 75,6%, II стадия — 87,2%, III стадия — 94,4% и не зависит от локализации опухоли в кишке.

На начальном этапе скрининга рака толстой кишки оптимальным сочетанием методов является применение иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при пороге 100 нг/мл и определение наличия метилата ДНК гена SEPT9 в крови. Диагностическая эффективность 1-го этапа скрининга составляет 90%.

Список литературы

1. Воробьев А.В., Протасова А.Э. Общие вопросы скрининга. Практическая онкология 2010; 11(2):53-9.
1. Vorob'yev A.V., Protasova A.E. General issues of screening diagnostics. Prakticheskaya onkologiya 2010; 11(2):53-9.
2. Ганцев Ш.Х., Старинский В.В., Рахматуллина И.Р., Кудряшова Л.Н., Султанова Р.З. Амбулаторно-поликлиническая онкология. М.: Гэотар-Медиа, 2012. 448 с.
2. Gantsev S.H., Starinsky V.V., Rakhmatullina I.R., Kudryashova L.N., Sultanova R.Z. Out-patient-polyclinic oncology. M.: Geotar-Media, 2012. 448 p.
3. Егоренков В.В., Моисеенко Ф.В. Скрининг рака толстой кишки. Практическая онкология 2010; 11(2):81-7.
3. Yegorenkov V.V., Moiseyenko F.V. Screening diagnostics of colorectal cancer. Prakticheskaya onkologiya 2010; 11(2):81-7.
4. Имянитов Е.Н. Высокопроизводительные молекулярно-генетические методы нового поколения в диагностике и лечении новообразований. Практическая онкология 2011; 12 (4):194-202.
4. Imanyitov E.N. High-efficient new generation molecular genetic methods of diagnostics and treatment of neoplasms. Prakticheskaya onkologiya 2011; 12(4):194-202.
5. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб: Коста, 2011. 290 с.

5. *Merabishvili V.M.* Malignant neoplasms in the world, Russia, Saint Petersburg. SPb: Kosta, 2011. 290 с.
6. *Пальцева Е.М., Самофалова О.Ю., Горбачева Ю.В., Царьков П.В.* Молекулярно-биологические маркеры прогрессии рака толстой кишки. Архив патологии 2012; 2:14-8.
6. *Paltseva Ye.M., Samofalova O.Yu., Gorbacheva Yu.V., Tsarkov P.V.* Molecular and biological markers of colorectal cancer progression. Archive of pathology 2012; 2:14-8.
7. *Сергеева Н.С., Маршутина Н.В.* Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии. Практическая онкология 2011; 12 (4):147-54.
7. *Sergeyeva N.S., Marshutina N.V.* General concepts on serological biomarkers and their place in oncology. Prakticheskaya onkologiya 2011; 12(4):147-54.
8. *Солодкий В., Чхиквадзе В., Станоевич У., Дехисси Е.* Ранняя диагностика колоректального рака. Врач 2012; 11:20-3.
8. *Solodky V., Chkhikvadze V., Stanoyevich U., Dekhissi E.* Early diagnostics of colorectal cancer. Vrach, 2012; 11:20-3.
9. *Циммерман Я.С.* Колоректальный рак: современное состояние проблемы. Вестник Северо-западного гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова 2012; 1:78-83.
9. *Tsimmerman Ya.S.* Colorectal cancer: state-of-the-art. Bulletin of the Mechnikov North-Western State Medical University, 2012; 1:78-83.
10. *Чалык Ю., Рубцов В.* Методологические аспекты раннего выявления колоректальных новообразований. Врач 2011; 13:22-4.
10. *Chalyk Yu., Rubtsov V.* Metodological aspects of early detection of colorectal neoplasms. Vrach, 2011; 13:22-4.
11. *Akhtar-Zaidi B., Cowper-Sallari R., Corradin O., Saiakhova A.* Epigenomic enhancer profiling defines a signature of colon cancer. Science 2012; 336(6082):736-9.

РЖГГК № 6 2014

Состояние онкологической помощи больным колоректальным раком в Томской области: пути профилактики

Л. Д. Жуйкова¹, Ю. И. Тюкалов¹, А. С. Попова²

¹ ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии», г. Томск, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Российская Федерация

Oncological aid for colorectal cancer patients in Tomsk area: ways of cancer prevention

L. D. Zhuykova¹, Yu. I. Tyukalov¹, A. S. Popova²

¹ Federal state-funded institution «Scientific research institute of oncology», Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

² State educational state-funded institution of higher professional education «Siberian state medical university», Ministry of healthcare of Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Цель исследования. Оценить уровень онкологической помощи больным колоректальным раком в Томской области на основе показателей выживаемости.

Материал и методы. Использованы деперсонифицированные сведения популяционного ракового регистра Томской области о 3173 больных раком толстой и прямой кишки с диагнозом, установленным в 2004–2012 гг. Рассчитана наблюдаемая, скорректированная и относительная выживаемость актуаральным методом.

Результаты. Наблюдаемая выживаемость при колоректальном раке составила у мужчин и женщин соответственно: 1-летняя — 57,8 и 56,4%, 5-летняя — 38,1 и 38,2%, 9-летняя — 36,8 и 37,3%. Сравнение относительной выживаемости в Томской области и США показало, что наибольшая разница в показателях отмечается при 1-, 2- и 3-летней выживаемости — на 23,7, 24,4 и 22,3% выше в США. По мере увеличения временного интервала разрыв уменьшается, составляя 5,9% при 9-летней выживаемости.

Aim of investigation. To estimate level of oncologic aid to patient with colorectal cancer in Tomsk area according to survival parameters.

Material and methods. Depersonalized data of the Tomsk area population cancer register on 3173 patients with colorectal cancer diagnosed in 2004–2012 were used. Observed, corrected and relative survival rate were designed by actuarial method.

Results. Observed survival rate at colorectal cancer was: 1-year — 57,8 and 56,4%, 5-year — 38,1 and 38,2%, 9-year — 36,8 and 37,3% in men and women respectively. Comparison of relative survival rate in Tomsk area and in the USA has demonstrated, that the highest difference in scores was marked for 1-, 2- and 3-years survival rate — by 23,7, 24,4 and 22,3% is higher than in the USA. This difference decrease along with time interval increase, making 5,9% at 9-years survival rate.

Conclusions. Low rate of colorectal cancer early detection, 1-years survival rate and high scores of disease neglecting testify inefficiency of oncologic aid in

Жуйкова Лилия Дмитриевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии». Контактная информация: тел.: zhuikovalili@mail.ru; 634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1

Zhuykova Liliya D — MD, head physician deputy, Federal state-funded institution «Scientific research institute of oncology», Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Contact information: zhuikovalili@mail.ru; 634028, Tomsk, Savinykh street, 12/1.

Тюкалов Юрий Иванович — кандидат медицинских наук, главный врач ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии».

Попова Анна Сергеевна — студентка 6 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Выводы. Низкие показатели раннего выявления колоректального рака, 1-летней выживаемости и высокие показатели запущенности болезни свидетельствуют о неэффективности онкологической помощи в Томской области на этапе первичной диагностики. Предложены мероприятия по ее оптимизации.

Ключевые слова: колоректальный рак, анализ выживаемости, онкологическая служба.

Tomsk area at primary diagnostic stage. Actions for its improvement are proposed.

Key words: colorectal cancer, survival rate analysis, oncologic service.

По данным *Международного агентства по изучению рака* (МАИР), в структуре онкологической заболеваемости в мире колоректальный рак имеет удельный вес 9,8% и занимает 3-е ранговое место после злокачественных новообразований легкого (12,7%) и молочной железы (10,9%). В экономически развитых странах эта онкопатология лидирует с долевым участием 13,1%. Смертность от нее (8,1%) — на четвертой позиции после опухолей легкого (18,2%), желудка (9,7%) и печени (9,2%) [12].

Колоректальный рак — социально значимое заболевание с доказанной взаимосвязью с наследственной предрасположенностью, воспалительными заболеваниями кишечника, малоподвижным образом жизни, неправильным и чрезмерным питанием [1]. Высокий уровень частоты осложнений у таких больных ведет к стойкой инвалидизации трудоспособной части населения [6]. Существующие проблемы в данном разделе здравоохранения — низкая выявляемость ранних форм болезни, лечение не онкологами, широкая пропаганда народного целительства — определяют необходимость проведения системного изучения онкологической помощи пациентам со злокачественными опухолями толстой и прямой кишки, в том числе на территории *Томской области* (ТО) [4, 11].

Стояла задача оценить уровень онкологической помощи больным со злокачественными новообразованиями толстой и прямой кишки на территории Томской области с учетом показателей качества диагностики и выживаемости.

Материал и методы исследования

В основу анализа состояния онкологической службы положены данные специализированной отчетной формы № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» Томской области за 2004–2012 гг. При обработке материала использовались методы расчета показателей онкологической помощи и выживаемости, рекомендуемые МАИР и Ассоциацией онкологов России. В ходе исследования принимались во внимание деперсонифицированные сведения популяционно-ракового регистра Томского областного онколо-

гического диспансера о 1777 больных *раком ободочной кишки* (РОК) и 1396 больных *раком ректосигмоидного отдела и прямой кишки* (РПК) с установленным диагнозом в 2004–2012 гг.

Рассчитаны популяционная наблюдаемая, скорректированная и относительная выживаемость актуаральным методом с учетом пола пациентов. Динамический (актуаральный) метод расчета основан на построении таблиц дожития. Ожидаемая выживаемость определялась по таблицам смертности и дожития, составленной по данным Госкомстата о возрастно-половом составе населения и возрастно-половой структуре смертности на территории Томской области (учетная форма № 5 Госкомстата РФ, таблица № C51) [7, 8].

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень онкологических показателей заболеваемости и смертности населения изучаемого региона — в перечне высоких на российской территории. По итогам 2011 г. *стандартизованный показатель* (СП) заболеваемости составил 259,2‰ (РФ — 228,1‰), смертности — 142,9‰ (РФ — 120,2‰) — по стране это 15-е и 4-е ранговые места соответственно [2].

В структуре онкологической заболеваемости жителей области колоректальный рак в мужской популяции с СП 33,4‰ (РФ — 29,8‰) имеет удельный вес 10,4%, в женской с СП 25,1‰ (РФ — 21,5‰) — 11,1%. Онкологическая смертность от злокачественных опухолей толстой и прямой кишки с СП 22,3‰ у мужчин (РФ — 18,8‰) и 15,2‰ у женщин (РФ — 12,2‰) представлена долевым участием 12,8 и 14,4% соответственно [2].

Важный эпидемиологический показатель — соотношение смертности и заболеваемости в 2004–2012 гг. — при колоректальном раке составил у мужчин 0,64, у женщин 0,65 (РФ — 0,68 и 0,67 соответственно) [2], что причисляет эту онкопатию к заболеваниям с плохим прогнозом.

На конец изучаемого периода (2012 г.) на учете в территориальном онкологическом диспансере состояло 1136 больных РОК и 799 больных РПК, соответствуя долям 5,4 и 3,8% среди всех

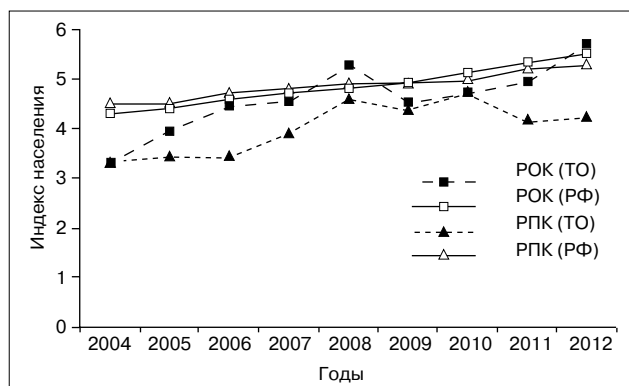


Рис. 1. Индекс накопления наблюдаемых контингентов больных раком ободочной кишки и раком ректосигмоидного отдела и прямой кишки на территории Томской области и РФ в 2004–2012 гг.

наблюдаемых онкологических пациентов (21 220). Распространенность колоректального рака на территории ТО составила 183,0 на 100 000 населения (РФ — 207,0) [10].

На основании данных специализированной отчетной формы № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» Томской области итоговые показатели состояния онкологической помощи (летальность и индекс накопления контингентов больных раком толстой и прямой кишки) в динамике с 2004 по 2012 г. повысились. Летальность, на показатель которой влияет уровень раннего выявления, одногодичной летальности, эффективность лечения и прослеживаемость больных, снизилась за изучаемый период с 16,6 до 10,7% при РОК и с 19,6 до 12,1% при РПК. Снижение летальности явилось одним из факторов, способствующих увеличению индекса накопления контингентов больных, который повысился при указанных формах рака соответственно с 3,3 до 5,7 и с 3,3 до 4,2. Однако при сопоставлении с общероссийскими данными уровень индекса накопления в области за изучаемый период ниже. И если при раке ободочной кишки он достиг российского уровня (5,5), то при раке ректосигмоидного отдела и прямой кишки этот показатель и в настоящее время меньше, чем в среднем по России (5,3) [9] (рис. 1).

Выявленная тревожная ситуация во многом обусловлена низким уровнем качества диагностики злокачественных новообразований. В 2004–2012 гг. наблюдались следующие показатели качества диагностики при раке толстой и прямой кишки соответственно: морфологическая верификация — 84,2 и 87,2% (РФ — 83,0 и 89,7%); I–II стадии заболевания — 26,9 и 30,5% (РФ — 36,3 и 43,9%), IV стадия — 30,6 и 28,7% (РФ — 28,6 и 25,1%), выявляемость во время профилактических осмотров и в смотровых кабинетах — 2,2 и 6,8% (РФ — 3,3 и 3,4%), одногодичная летальность — 34,3 и 34,4% (РФ — 33,5 и 29,9%) [9]. Следует отметить, что приведенные данные рас-

считаны для пациентов, онкологический диагноз которым был установлен при жизни. Сведения по посмертно учтенным, которых в большей части целесообразно причислить к лицам с запущенной формой рака, изменили бы статистику раннего выявления и запущенности болезни. Доля посмертного учета пациентов с колоректальным раком в области традиционно выше, чем в РФ [11]: в 2011 г. она составила 11,1 на 100 больных с прижизненно установленным диагнозом, что на 6,9% выше, чем в среднем по России [2, 9].

Большинство представленных показателей свидетельствует о несвоевременном обращении населения в лечебно-профилактические учреждения, об отсутствии онкологической настороженности у врачей общей лечебной сети, недостатках в области профилактических обследований и работе смотровых кабинетов.

К числу наиболее объективных критериев эффективности мероприятий противораковой борьбы относится показатель популяционной выживаемости больных. Данный показатель, достоверный расчет которого возможен только в рамках ракового регистра, в отличие от госпитального является результатом интегральной оценки качества всех лечебно-диагностических и профилактических мероприятий в отношении всех онкологических больных, а не только подвергнутых противоопухолевому лечению [7].

На основании базы данных популяционного ракового регистра Томской области проведены расчет и анализ наблюдаемой, скорректированной и относительной выживаемости больных колоректальным раком — 1395 мужчин и 1778 женщин (табл. 1).

Показано, что наблюдаемая выживаемость при колоректальном раке у мужчин сопоставима с женской: 1-летняя — выше на 1,4%, 3-летняя — выше на 0,1%, 5-летняя — ниже на 0,1%, 9-летняя — ниже на 0,5%. Имеются интеркуррентные причины смерти у пациентов, о чем свидетельствуют более высокие показатели скорректированной выживаемости.

При сравнительном анализе с учетом локализации злокачественного новообразования отмечено, что 1-летняя наблюдаемая выживаемость при РОК (С18) ниже на 3,8%, чем при РПК (С19–21). Начиная с 2-летней выживаемость выше у пациентов с онкопатологией ректосигмоидного отдела и прямой кишки: 3-летняя — на 2,6%, 5-летняя — на 3,2%, 7- и 9-летняя — на 3,0% (табл. 2).

Медиана выживаемости больных (период, за который умерло 50% пациентов) составила менее 2 лет: в мужской когорте — 20,7 месяца, в женской — 19,7 месяца. При раке ободочной кишки — соответственно 20,1 месяца (в мужской популяции — 22,8, в женской — 18,6 месяца), при раке ректосигмоидного отдела и прямой кишки — 20,3 месяца (19,4 и 21,0 месяца).

Таблица 1

Выживаемость (%) больных колоректальным раком в Томской области в 2004–2012 гг., $M \pm m$

Годы наблюдения	НВ	СВ	ОВ	НВ	СВ	ОВ
	Мужчины			Женщины		
1	57,8±2,5	59,5±2,6	60,4±2,7	56,4±2,3	57,8±2,3	59,5±2,4
2	47,9±2,6	49,7±2,7	52,5±2,8	46,9±2,3	48,4±2,3	52,2±2,6
3	42,5±2,6	44,7±2,6	49,0±3,0	42,4±2,3	44,2±2,3	49,9±2,7
4	39,3±2,5	41,6±2,6	47,6±3,1	39,6±2,2	41,5±2,3	49,4±2,8
5	38,1±2,5	40,7±2,6	48,7±3,2	38,2±2,2	40,2±2,3	50,6±3,0
6	37,5±2,5	40,0±2,6	50,6±3,4	37,7±2,2	39,7±2,3	53,1±3,2
7	37,1±2,5	39,6±2,6	52,9±3,6	37,6±2,2	39,5±2,3	56,4±3,4
8	36,8±2,5	39,3±2,6	52,6±3,6	37,4±2,2	39,3±2,3	56,1±3,4
9	36,8±2,5	39,3±2,6	52,6±3,6	37,3±2,2	39,2±2,3	56,1±3,4

Примечания: НВ — кумулятивная наблюдаемая выживаемость, СВ — скорректированная выживаемость, ОВ — относительная выживаемость.

Таблица 2

Выживаемость (%) больных раком ободочной кишки, ректосигмоидного отдела и прямой кишки в Томской области в 2004–2012 гг., $M \pm m$

Годы наблюдения	НВ	СВ	ОВ	НВ	СВ	ОВ
	РОК, $n=1768$			РПК, $n=1405$		
1	55,3±2,3	57,0±2,3	58,3±2,4	59,1±2,5	60,5±2,6	61,9±2,7
2	47,7±2,3	49,4±2,4	53,0±2,6	46,8±2,6	48,4±2,6	51,4±2,8
3	43,6±2,3	45,5±2,4	51,2±2,7	41,0±2,6	43,1±2,6	47,3±2,9
4	40,9±2,3	43,1±2,3	51,0±2,8	37,7±2,5	39,5±2,6	45,8±3,1
5	39,6±2,3	42,0±2,3	52,4±3,0	36,4±2,5	38,4±2,6	46,6±3,2
6	38,9±2,3	41,3±2,3	54,7±3,2	35,9±2,5	37,9±2,6	48,7±3,6
7	38,7±2,3	41,0±2,3	57,9±3,4	35,7±2,5	37,8±2,6	51,2±3,6
8	38,4±2,2	40,7±2,3	57,5±3,4	35,5±2,5	37,6±2,6	51,0±3,6
9	38,4±2,2	40,7±2,3	57,5±3,4	35,4±2,5	37,5±2,6	50,9±3,6

Таблица 3

Сравнительные данные относительной выживаемости (%) больных раком толстой и прямой кишки в Томской области, Санкт-Петербурге, в среднем по Европе и США, $M \pm m$

Регион	Мужчины			Женщины		
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	1-летняя	3-летняя	5-летняя
ТО	60,4±2,7	49,0±3,0	48,7±3,2	59,5±2,4	49,9±2,7	49,9±2,7
СПб	59,8±0,9	45,2±0,9	43,0±1,0	56,9±0,7	43,2±0,7	41,2±0,8
Европа	75,4±0,2	59,7±0,2	53,4±0,2	73,9±0,2	59,4±0,2	54,5±0,2
США	84,7	72,6	66,1	82,5	70,9	65,7

Для объективной оценки оказания онкологической помощи в сравнительном аспекте с другими регионами служит показатель относительной выживаемости. Был проведен сравнительный анализ 1-, 3- и 5-летней относительной выживаемости больных колоректальным раком в Томской области, Санкт-Петербурге [7], Европе [13] и США [16] с периодом установления диагноза рака гортани в 2004–2012, 1994–1997, 1995–1999 и 2001–2009 гг. соответственно (табл. 3).

По данным табл. 3 виден значительный разрыв российских и зарубежных показателей. Максимальная выживаемость, отмеченная в США, по констатации американской онкостатистики у чернокожего населения ниже, чем у белого: 1-летняя — на 9,1%, 5-летняя — на 9,4% [16]. Европейские показатели, в перечне находящиеся на втором месте, выше в западных регионах (например, в Швейцарии: 1-летняя — 80,1%, 5-летняя — 59,4%), чем в восточных (в Словении — 68,9 и 45,7%) [13].

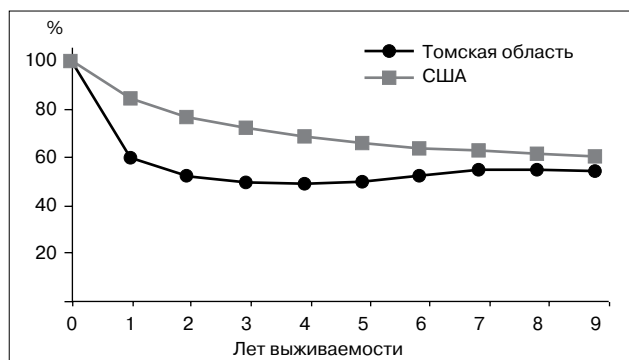


Рис. 2. Относительная выживаемость больных колоректальным раком в Томской области (2004–2012 гг.) и США (2001–2009 гг.)

Выживаемость больных в Томской области выше, чем в Санкт-Петербурге (у мужчин и женщин соответственно): 1-летняя — на 0,6 и 2,6%, 5-летняя — на 5,7 и 8,7%), однако при этом следует учитывать 10-летний разрыв во времени исследования, в течение которого состояние онкологической помощи в стране изменилось.

Наиболее достоверные ассоциации для оценки онкологической помощи в Томской области можно составить с показателями, полученными в рамках программы SEER «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты», изучающей онкологическую ситуацию в США с 1975 г. на основании территориальных раковых регистров [16]. Был проведен анализ относительной выживаемости больных колоректальным раком в Томской области и США с установленным диагнозом в 2004–2012 гг. и 2001–2009 гг. [16] (рис. 2).

На рисунке видно, что наибольшая разница в показателях наблюдается при 1-, 2- и 3-летней выживаемости — 23,7, 24,4 и 22,3%. По мере увеличения временного интервала (с 4-летней до 9-летней выживаемости) разрыв в величинах уменьшается — 19,8, 16,2, 12,0, 7,6, 7,1 и 5,9% соответственно.

Для понимания обусловленности низкого уровня выживаемости анализируемых больных в Томской области проведен сравнительный ана-

лиз показателей своевременности диагностики с данными США (2003–2009 гг.) [16]. При сопоставлении удельного веса стадий колоректального рака принималась следующая ассоциация классификации: I–II стадии (РФ) — «без метастазов» (США); III стадия (РФ) — «региональные метастазы» (США); IV стадия (РФ) — «отдаленные метастазы» (США) — рис. 3.

В Томской области раннее выявление (I–II стадии) отмечено лишь в 22,3% случаев — это в 1,8 раза меньше, чем в США, где онкопатология без метастазов (40,0%) доминирует в структуре заболеваемости.

Максимальное доленое участие в области представлено III стадией (37,8%), что сопоставимо с данными США (36,0%), и терминальной формой рака с отдаленными метастазами (37,2%), который встречается в 1,9 раза чаще, чем в США (20,0%) [16].

Проведенный анализ показателей выживаемости больных колоректальным раком в Томской области при сопоставлении с данными SEER выявил, что наиболее слабым звеном организации онкологической помощи является этап первичной диагностики. Об этом свидетельствуют низкий уровень раннего выявления и однолетней выживаемости больных и высокий — запущенности болезни. Позднее обращение в лечебно-профилактические учреждения обусловлено недостаточной онкологической грамотностью населения и врачей первичного контакта, а также слабой связью медицинских учреждений специализированной службы и общей лечебной сети.

Уровень ранней диагностики злокачественных новообразований колоректальной зоны зависит главным образом от онкологической настороженности врачей общей практики, гастроэнтерологов и их знаний в данной области, от дальнейшей тактики в отношении больного. Национальная онкологическая программа, стартовавшая в рамках нацпроекта «Здоровье» в 2009 г., в качестве одной из целей включает формирование и повышение онкологической настороженности у вра-

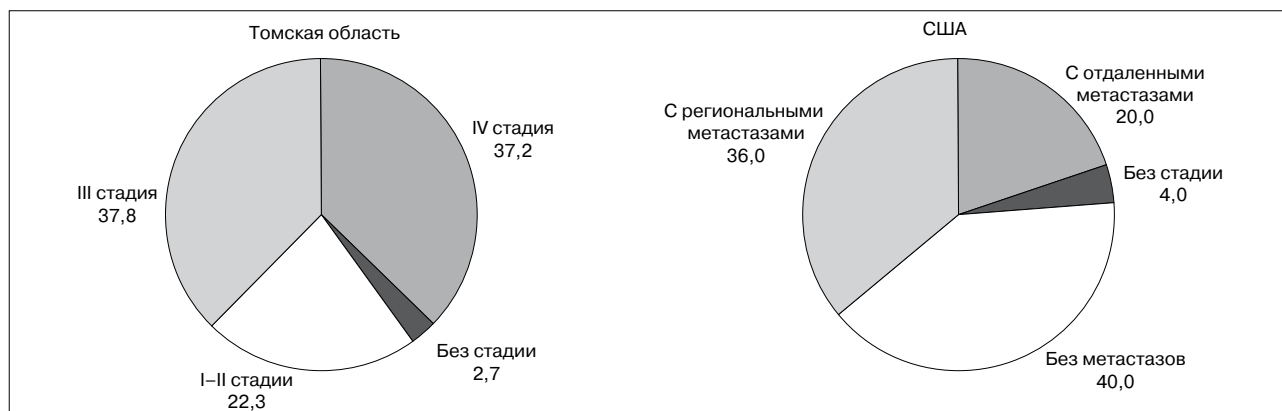


Рис. 3. Распределение колоректального рака по стадиям заболевания среди населения Томской области (2004–2012 гг.) и США (2003–2009 гг.), %

чей неонкологических специальностей [5]. Для достижения указанной цели необходимы организация и регулярное проведение специалистами онкологических учреждений научно-практических конференций и семинаров по актуальным проблемам заболевания с обзором следующих вопросов: эпидемиология колоректальных злокачественных новообразований; клинические проявления; факторы риска; предрак и начальные формы заболевания; методы диагностики; современные аспекты лечения и реабилитации; врачебные ошибки; маршрутизация больных с подозрением на злокачественность новообразований.

Для ранней диагностики рака одним из важнейших направлений онкологической помощи является скрининг. Скрининг на колоректальный рак — это сложное мероприятие с различными вариантами его организации, требующее определенных усилий как от пациентов (сбор образцов кала для определения скрытой крови, подготовка к выполнению колоноскопии и др.), так и от медицинских работников. Рандомизированные исследования показали, что проведение скрининга снижает смертность от колоректального рака от 15 до 45% в популяции в зависимости от типа используемого анализа и частоты проведения исследования [14, 15]. Целесообразно, используя положительный опыт зарубежных коллег, разработать и внедрить программу скрининга на колоректальный рак на территории Томской области.

Просветительная противораковая деятельность в России в настоящее время сдерживается вследствие низкого уровня приоритетности с акцентом на лечении злокачественных новообразований [3]. Противораковое воспитание — основной способ борьбы с табакокурением, злоупотреблением алкоголем, которую следует начинать со школьной скамьи. В рамках действующих общеобразовательных программ в курс «Основы безопасности жизни» целесообразно в раздел «Основы медицинских знаний и здорового образа жизни» ввести

тематические занятия по проблемам онкологии с включением материалов по эпидемиологии, клиническим проявлениям колоректального рака и канцерогенном атрибутивном риске вредных привычек. Результатом такой просветительской работы, проводимой с детства, станет формирование четкого представления о факторах наибольшего онкологического риска, последствиях вредных привычек, осознанная заинтересованность в медицинском контроле и здоровом образе жизни, а также противостояние манипулированию сознанием целителями и представителями различных организаций с лженаучными теориями в области онкологии.

Выводы

Анализ специализированной отчетной документации и показателей выживаемости больных колоректальным раком в Томской области в сравнении с данными США продемонстрировал, что в организации онкологической помощи неэффективным является этап первичной диагностики. Об этом свидетельствуют низкий уровень активной и ранней выявляемости, 1-летней выживаемости и высокие показатели запущенности болезни.

Для оптимизации раннего обнаружения онкопатологии актуальны организация и проведение мероприятий по повышению онкологической грамотности среди врачей неонкологических специальностей и среди населения — целевое обучение диагностике и лечению колоректального рака для медицинских работников и введение в школьную программу занятий по основам онкологии с включением материалов о канцерогенном атрибутивном риске вредных привычек.

Целесообразно разработать и внедрить программу скрининга на колоректальный рак на территории Томской области с использованием положительного опыта зарубежных коллег.

Список литературы

1. Животовский А.С., Кутихин А.Г., Брусина Е.Б., Цитко Е.А. Эпидемиология колоректального рака: обзор факторов риска. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2013; 1:58-64.
1. Zhivotovsky A.S., Kutikhin A.G., Brusina Ye.B., Tsitko Ye.A. Epidemiology of colorectal cancer: review of risk factors. Epidemiology and vaccinal prevention 2013; 1:58-64.
2. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013:289 с.
2. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality) / Ed. V.I.Chissov, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. M., 2013:289 p.
3. Ильницкий А.П. Первичная профилактика рака — первая линия обороны в противораковой борьбе. URL: www.rosoncweb.ru/library/another/004.pdf (Дата обращения:24.04.12).
3. Il'nitsky A.P. Primary cancer prevention - the first line of defense in fight with cancer. URL: www.rosoncweb.ru/library/another/004.pdf (Reference date:24.04.12).
4. Кум О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23 (3):65-71.
4. Kit O.I. Problem of colorectal cancer in the beginning of XXI century: achievements and prospects. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(3):65-71.
5. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. URL: <http://www.zdravo2020.ru/concept> (Дата обращения:05.04.2012).
5. The concept of development of public health services system in Russian Federation up to 2020 URL: <http://www.zdravo2020.ru/concept> (Reference date:05.04.2012).
6. Медико-социальная адаптация онкологических больных (Л.Д. Жуйкова, Е.Л. Чойнзонов, Л.Н. Балацкая). В кн.: Качество жизни онкологических больных / Под

- ред. Е.Л. Чойнзонова, Л.Н. Балацкой. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2011:120-32.
6. Medical and social adaptation of oncologic patients (L.D. Zhuykova, Ye.L. Choynzonov, L.N. Balatskaya). In: Quality of life of oncologic patients / Ed. Ye.L. Choynzonov, L.N. Balatskaya. Tomsk: Publishing house «Pechatnaya manufaktura», 2011:120-32.
7. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб, 2006. 139 с.
7. Merabishvili V.M. Oncologic patients survival rate. SPb, 2006. 139 p.
8. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособия для врачей). Часть 2 / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Б.Н. Ковалева. М., 2007. 613 с.
8. Oncologic service organization in Russia (guidelines, manuals for doctors). part 2 / Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, B.N. Kovalev. M., 2007. 613 p.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 г. / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 232 с.
9. State of oncologic aid to the population of Russia in 2011 / Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2012. 232 p.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г. / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 231 с.
10. State of the oncologic aid to the population of Russia in 2012 / Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2013. 231 p.
11. Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Писарева Л.Ф. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004-2009 гг. Оценка качества диагностики. Сибирский онкол журн 2011; 3:127-32.
11. Choynzonov Ye.L., Zhuykova L.D., Pisareva L.F. Malignant neoplasms in Tomsk area in 2004-2009. An estimation of quality of diagnostics. Sibirsky onkol zhurn 2011; 3:127-32.
12. CancerMondial [Электронный ресурс] - сайт Международной ассоциации раковых регистров. URL: <http://www-dep.iarc.fr/CancerMondial.htm> (Дата обращения:12.09.2013).
13. Eurocare 4 survival analysis 1995-1999. Survival of cancer patients in Europe The EUROcare-4 Study. URL: <http://www.eurocare.it/Portals> (дата обращения:23.04.2013).
14. Faivre J., Dancourt V., Lejeune C., et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. Gastroenterology 2004; 126:1674-80.
15. Lieberman A., Weiss G. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occultblood testing and examination of the distal colon. N Engl J Med 2001; 345:555-60.
16. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho et al. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php (Дата обращения:05.08.2013).

Лечение свищей прямой кишки с применением нереконструированного коллагена

С. А. Фролов, А. М. Кузьминов, Ш. Т. Минбаев, В. Ю. Королик, Л. П. Орлова, О. Ю. Фоменко, Н. А. Полякова, И. С. Богормистров

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

Treatment of rectal fistulas with application of unreconstructed collagen

S. A. Frolov, A. M. Kuzminov, Sh. T. Minbayev, V. Yu. Korolik, L. P. Orlova, O. Yu. Fomenko, N. A. Polyakova, I. S. Bogormistrov

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

Цель исследования. Улучшить результаты лечения экстрасфинктерных и трансфинктерных свищей прямой кишки.

Материал и методы. Накоплен опыт лечения 70 больных в возрасте от 22 лет до 61 года с экстрасфинктерными и трансфинктерными свищами прямой кишки с применением нового способа хирургического вмешательства, заключающегося в иссечении свищевого хода, пластике внутреннего свищевого отверстия аллоколлагеновой мембраной и пломбировке ложа иссеченного свищевого хода биопластическим материалом.

Результаты. В отдаленный послеоперационный период, в сроки от 5 мес до 3 лет, прослежены 45 (64,3%) пациентов. У 4 (5,7%) больных отмечен рецидив заболевания: в 3 (4,3%) случаях вновь выявлен свищ в области ранее иссеченного, этим пациентам выполнена операция в объеме сегментарной проктопластики, свищ ликвидирован, в одном (1,4%) случае спустя 2 мес после операции обнаружен интрасфинктерный свищ, что потребовало иссечения его в просвет кишки.

Хорошие функциональные результаты подтверждены данными сфинктерометрии и профилометрии, выполненной как в дооперационный период, так и спустя 3 мес после операции у 15 (21,4%) пациентов. Снижения показателей функции запирающего аппарата прямой кишки по данным обследования не выявлено.

Aim of investigation. To improve results of treatment of extrasphincter and transsphincter fistulas of rectum.

Material and methods. Treatment experience of 70 patients aged 22 to 61 years with extrasphincter and transsphincter rectal fistulas using new surgical technique: resection of fistulous tract, internal ostium plastic by allocollagen membrane and sealing of excised fistulous tract by bioplastic material is presented.

Results. In remote postoperative period, in 5 months to 3 years, 45 (64,3 %) patients were followed-up. In 4 (5,7%) patients relapse of disease was detected: in 3 (4,3%) cases fistula relapse in its initial location, these patients underwent segmentary proctoplasty, the fistula was closed, in one case (1,4%) after 2 months post-surgery intrasphincter fistula was found that required resection into intestinal lumen.

Good functional results were confirmed by sphincterometry and profilometry both in preoperative period, and in 3 months after surgery in 15 (21,4%) patients. No decrease of obturative rectum device scores was revealed.

Conclusion. Application of bioplastic material can be technique of choice at treatment of extrasphincter and transsphincter fistulas with involvement of deep portion of sphincter.

Key words: bioplastic material, collagen, «Collost», extrasphincter, transsphincter fistulas, treatment.

Королик Вячеслав Юрьевич – научный сотрудник ФГБУ ГНЦК.

Контактная информация: v.korolik@mail.ru; Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2

Korolik Vyacheslav Yu – research associate, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: v.korolik@mail.ru; Moscow, Salyama Adilya street, 2

Заключение. Метод применения биопластического материала с успехом может быть операцией выбора при лечении пациентов с экстрасфинктерными и трансфинктерными свищами с охватом глубокой порции сфинктера.

Ключевые слова: биопластический материал, коллаген, «Коллост», экстрасфинктерные, трансфинктерные свищи, лечение.

Свищи прямой кишки — одно из наиболее распространенных колопроктологических заболеваний, выявляемость до 28 случаев на 100 000 населения [21].

Выбор объема хирургического лечения зависит от хода свища по отношению к волокнам анального сфинктера. При наличии условий для сохранения глубокой и частично поверхностной порции сфинктера возможно применение широкого диапазона радикальных хирургических вмешательств, которые позволяют полностью ликвидировать свищевой ход, рассечь волокна дистальной порции сфинктера с последующим их ушиванием. Однако даже при незначительном объеме рассеченных волокон сохраняется риск развития инконтиненции в послеоперационный период.

Наиболее сложной проблемой является лечение экстрасфинктерных и трансфинктерных свищей с охватом более $\frac{2}{3}$ волокон анального жома. У таких пациентов, наряду с иссечением свищевого хода, возникает необходимость полного или практически полного пересечения мышц сфинктера, что неизбежно приводит к развитию той или иной степени послеоперационной недостаточности анального жома. В связи с этим выбор способа хирургического вмешательства с захватом глубокой порции сфинктера до настоящего времени вызывает повышенный интерес как у отечественных, так и у зарубежных колопроктологов. Обусловлено это необходимостью балансировать между радикальностью хирургического лечения, учитывая, что при подобных операциях число рецидивов достигает 33%, и возможностью при этом такого грозного осложнения, каким является недостаточность анального сфинктера, возникающая в 30–83% наблюдений [9, 11, 13, 19].

Высокая частота возврата заболевания и риск развития инконтиненции в послеоперационный период заставляют исследователей искать новые, более безопасные способы хирургического лечения свищей прямой кишки. В последние годы в литературе широко обсуждается допустимость использования различных биологических материалов для ликвидации свищевого хода и внутреннего свищевого отверстия. Для устранения дефекта тканей и улучшения процессов регенерации с высокой эффективностью применяются

коллагеновые импланты, успешно используемые в урологии, гинекологии, стоматологии, гнойной хирургии и при лечении диабетической стопы [2, 10, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 21].

На наш взгляд, применение биологического материала при лечении свищей с вовлечением в процесс значительной порции сфинктера позволит минимизировать интраоперационное повреждение последнего и, как следствие, существенно уменьшить риск развития анальной инконтиненции. Высокие регенерационные свойства используемого биопластического материала не снижают радикальность выполненных оперативных вмешательств и не приводят к росту частоты рецидивов.

Перспективным биопластическим материалом нам представляется нереконструированный коллаген, который разработан отечественными учеными и выпускается под торговой маркой «Коллост». Именно его мы использовали при хирургическом лечении свищей прямой кишки [2].

Материал и методы исследования

С января 2009 г. по октябрь 2013 г. в ГНЦ колопроктологии с применением биопластической матрицы «Коллост» оперированы 64 пациента с экстрасфинктерными и трансфинктерными свищами с охватом более $\frac{2}{3}$ волокон сфинктера. В исследуемой группе было 47 (73,4%) мужчин и 17 (26,6%) женщин, средний возраст $43,2 \pm 10,0$ года. Медиана наблюдения за пациентами составила 25 мес.

У 43 (69,4%) больных формированию свища прямой кишки предшествовало хирургическое вскрытие острого парапроктита, у 15 (24,2%) отмечено самопроизвольное вскрытие параректального абсцесса, у 6 (9,7%) ранее были выполнены радикальные хирургические вмешательства, после которых свищ рецидивировал.

У всех пациентов в предоперационный период проводились наружный осмотр области промежности, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопия, зондирование свищевого хода, проба с красящим веществом, фистулография, эндоректальное ультразвуковое исследование.

В предоперационный период, а также спустя 3 мес после операции у 15 из 64 больных выпол-

нялось исследование функции запирающего аппарата прямой кишки методом профилометрии или сфинктерометрии.

Степень сложности экстрасфинктерного свища, протяженность свищевого хода, наличие затеков

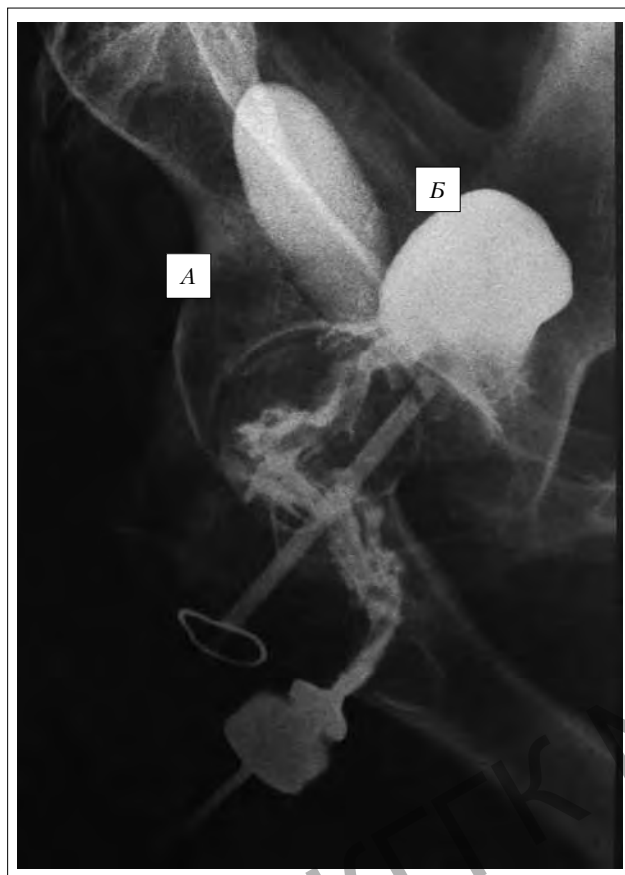


Рис. 1. Фистулограмма пациента П. 44 лет. Диагноз: задний экстрасфинктерный свищ прямой кишки III степени сложности: А – свищевой экстрасфинктерный ход, Б – внутреннее свищевое отверстие

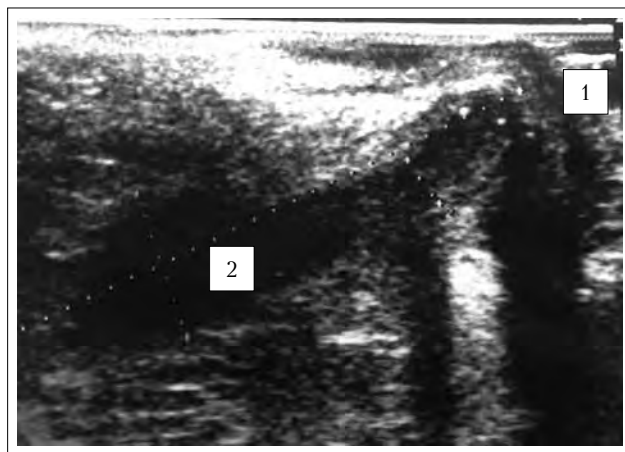


Рис. 2. Ультрасонограмма экстрасфинктерного свища пациента К. 22 лет. Диагноз: задний экстрасфинктерный свищ прямой кишки III степени сложности: 1 – внутренний сфинктер, 2 – свищевой ход

и визуализацию внутреннего свищевого отверстия устанавливали как на основании клинического осмотра, так и по данным фистулографии (рис. 1).

Информацию о степени выраженности рубцового процесса в области внутреннего свищевого отверстия и в параректальной клетчатке позволяло уточнить эндоректальное ультразвуковое исследование, с помощью которого также определялись ширина и протяженность свищевого хода, отношение его к волокнам сфинктера, наличие гнойных полостей в параректальной клетчатке (рис. 2).

Согласно результатам обследования, у 51 (79,7%) из 64 пациентов диагностированы экстрасфинктерные свищи, в подавляющем большинстве (57,8%) III степени сложности (табл. 1). У 13 (20,3%) человек выявлены трансфинктерные свищи с охватом свищевым ходом более $\frac{2}{3}$ волокон сфинктера.

У всех больных во время операции с целью пломбировки свищевого хода и ликвидации внутреннего свищевого отверстия использовался препарат «Коллост» – нереконструированный коллагеновый материал нового поколения с полностью сохраненной нативной структурой, отсутствием локальной и системной токсичности и антигенности. Его биорассасываемая матрица имеет упорядоченную структуру естественных коллагеновых волокон, что обеспечивает направленную регенерацию тканей (рис. 3). Механизм взаимодействия биоматериала с окружающими тканями начинается с лизирования импланта фагоцитами и создания переходного матрикса, который постепенно замещается аутоканью, по своей гистологической структуре сходной с окружающими тканями.

Таблица 1

Распределение пациентов с экстрасфинктерными свищами по степени сложности

Степень сложности свища	Количество пациентов, абс. число (%)
I	5 (7,8)
II	5 (7,8)
III	37 (57,8)
IV	4 (6,3)
Всего ...	51 (79,7)

Примечания: I степень сложности – свищи с узким внутренним отверстием без окружающего рубцового процесса гнойников и инфильтратов в параректальных клетчаточных пространствах; II степень – свищи с узким или широким внутренним свищевым отверстием, с рубцами вокруг него, но без воспалительных изменений в параректальной клетчатке; III степень – свищи с узким внутренним отверстием без рубцового процесса вокруг, но с наличием гнойно-воспалительных изменений в параректальных клетчаточных пространствах; IV степень – свищи с широким внутренним отверстием, окруженным рубцами, и с воспалительными инфильтратами или гнойными полостями в околопрямокишечных клетчаточных пространствах [3]

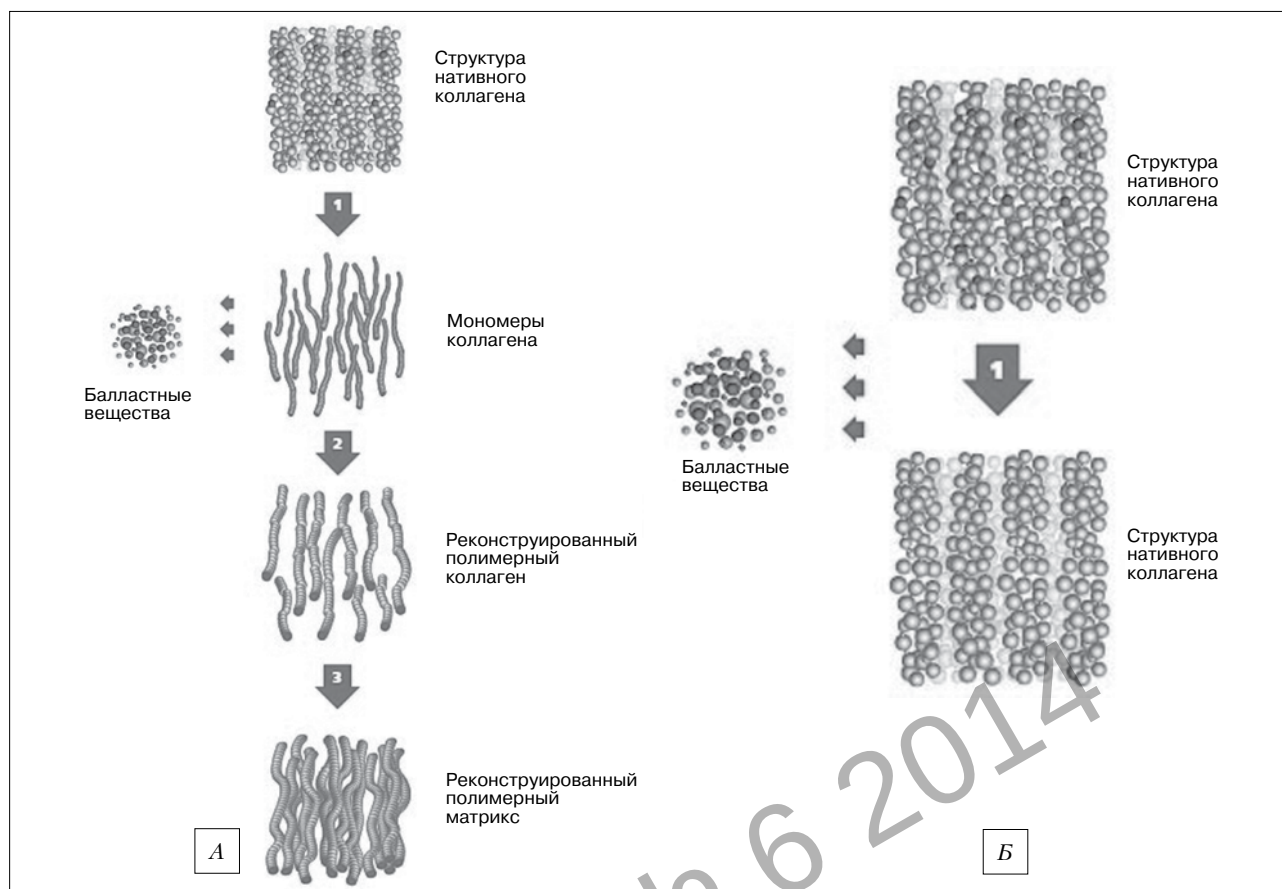


Рис. 3. Разновидности структур биопластических материалов на основе коллагена: А — реконструированный, Б — нереконструированный «Коллост»

На биорассасываемую коллагеновую матрицу, способ ее получения и применение имеется патент Российской Федерации № 2353397 от 27.04.2009, разрешающий производство, продажу и применение на территории страны.

Техника операции заключается в следующем. В положении больного для промежностной литотомии, под комбинированной анестезией, проводится ревизия анального канала при помощи ректального зеркала. Выполняется зондирование свищевого хода для установления его отношения к волокнам сфинктера, затем свищевой ход маркируется раствором метиленового синего, что позволяет не только точно визуализировать внутреннее свищевое отверстие, но и выявить затеки, а в дальнейшем выполнить их адекватное вскрытие и дренирование.

После этого острым путем под контролем зрения свищевой ход без повреждения наружного сфинктера выделяют от наружного свищевого отверстия до стенки прямой кишки в области внутреннего свищевого отверстия, в проекции пораженной крипты, где свищевой ход отсекают. При транссфинктерном варианте свищевой ход выделяют таким же образом вплоть до волокон сфинктера. Далее выполняется тракция свищевого хода со стороны ранее иссеченной дистальной

части свища и проводится бережное, без повреждения волокон, выделение свищевого хода внутри сфинктера до внутреннего свищевого отверстия. Ранее маркированные красителем затеки вскрывают и дренируют.

Затем со стороны просвета прямой кишки экономно иссекают внутреннее свищевое отверстие в пределах здоровых тканей. Циркулярно мобилизуется слизисто-подслизистый слой на протяжении 0,5–1,0 см от края внутреннего свищевого отверстия. Этого, как правило, достаточно для надежной фиксации биопластической матрицы.

Следующим этапом через рану промежности осуществляется пломбировка ложа иссеченного свищевого хода биопластическим материалом в виде жгута диаметром 5 мм. Для лучшего соприкосновения импланта с волокнами сфинктера предварительно в ложе свищевого хода вводят 15% гель «Коллост» в объеме 2,0 мл. Для установки коллагенового жгута используется «проводник», который представляет собой цилиндрическую трубку из гибкого материала, внутри которого размещается биологический компонент (рис. 4).

Дистальная часть проводника представлена резиновым, атравматичным наконечником. Проводник, введенный через рану промежности,

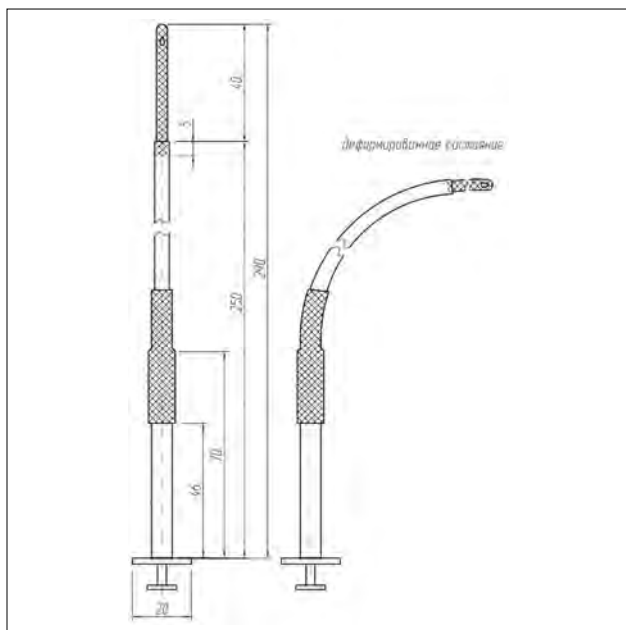


Рис. 4. Схема проводника для установки жгута «Коллост»

проводят вдоль ложа иссеченного свищевого хода в просвет кишки через внутреннее свищевое отверстие до визуализации наконечника в просвете кишки. Наконечник удаляют и при помощи поршня «жгут–Коллост» имплантируют таким образом, чтобы его проксимальный край располагался на уровне кишечной стенки (рис. 5). Затем имплант фиксируют кисетным кетгутовым швом к окружающим тканям со стороны раны промежности. После чего приступают к закрытию внутреннего свищевого отверстия биопластической мембраной округлой формы, заблаговременно выкроенной так, чтобы ее размеры превышали диаметр внутреннего свищевого отверстия на 0,5 см.

Коллагеновую пластину размещают под предварительно отсепарованным слизисто-подслизистым слоем прямой кишки, полностью закрывая внутреннее свищевое отверстие. Двумя взаимно перпендикулярными швами биопластическую мембрану фиксируют к слизисто-мышечному слою, прикрывая имплант здоровыми участками слизисто-подслизистого слоя прямой кишки (рис. 6). Операцию заканчивают наложением асептической повязки с раствором антисептика на рану промежности и введением газоотводной трубки в просвет прямой кишки.

На данный метод оперативного вмешательства получен патент Российской Федерации № 2451490 от 27.05.2012.

Продолжительность операции колеблется от 30 до 65 мин, среднее время вмешательства — $48,7 \pm 13,8$ мин.

Интраоперационных осложнений в наших наблюдениях не зарегистрировано.

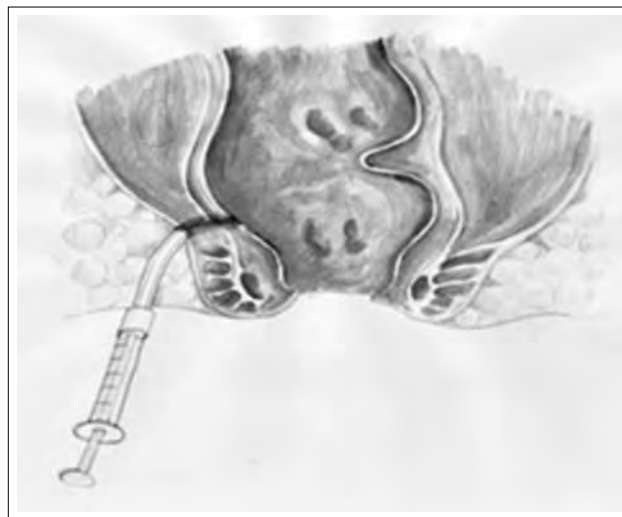


Рис. 5. Схема пломбировки ложа иссеченного свищевого хода жгутом «Коллост» с применением проводника

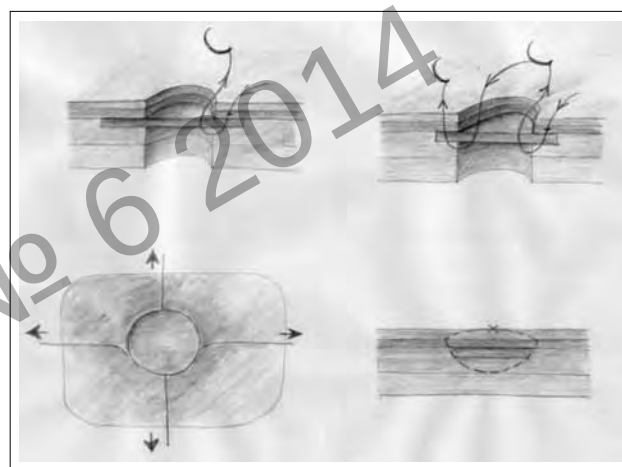


Рис. 6. Схема фиксации биопластической мембраны в области внутреннего свищевого отверстия

Результаты исследования

В послеоперационный период больным со второго дня назначали безшлаковую диету, прием вазелинового масла по 30 мл 3 раза в сутки. Первая дефекация наступала в среднем на $6,5 \pm 1,8$ сутки.

В ранний послеоперационный период у 11 (17,7%) из 64 пациентов отмечено развитие 14 осложнений. Наиболее частым являлась рефлексоторная задержка мочеиспускания, диагностированная у 8 (12,9%) больных. Для нормализации самостоятельного мочеиспускания выполнялась катетеризация мочевого пузыря и проводился курс электростимуляции с медикаментозной терапией с положительным эффектом. Отек наружных геморроидальных узлов выявлен у 5 (8,0%) человек и был устранен после проведения системной и местной консервативной терапии. Лишь

в 1 (1,6%) наблюдении через 3 ч после операции возникло кровотечение из промежностной раны, остановленное экстренным прошиванием кровотока сосуда без удаления импланта.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре больных исследуемой группы составила $12 \pm 4,4$ дня.

Для оценки влияния операции с применением нереконструированного коллагена на функцию анального жома 15 (23,4%) пациентам до оперативного вмешательства и спустя 3 мес после него проведено исследование функционального состояния запирающего аппарата методом сфинктерометрии. До операции все 15 пациентов не предъявляли жалоб на нарушение держания тех или иных компонентов кишечного содержимого, следовательно, по клиническим данным у них не отмечалась недостаточность анального сфинктера. Однако при проведении сфинктерометрии у 3 (20%) из числа этих больных наблюдалось снижение тонуса сфинктера ниже 260 г (соответствует I степени недостаточности последнего), что объясняется анамнезом заболевания данных пациентов. В одном случае обследованная больная уже перенесла радикальное хирургическое лечение в объеме иссечения свища в просвет кишки и множественные эпизоды оперативного вскрытия и дренирования острого парапроктита, у этой пациентки отмечалось наибольшее снижение показателей тонуса сфинктера (до 190 г). И в 2 случаях, где выявлено незначительное снижение тонуса сфинктера, прослеживался длительный анамнез заболевания с множественными эпизодами оперативного и самопроизвольного вскрытия и дренирования острого парапроктита.

Спустя 3 мес после операции всем 15 пациентам выполнено контрольное исследование, при котором у 4 (26,7%) из них обнаружено снижение показателей суммарной сократительной способности анального сфинктера (табл. 2). Лишь в одном случае при сравнении дооперационных и послеоперационных данных отмечено снижение тонуса сфинктера до 230 г, при этом показатели волевого сокращения сохранялись — 500 г, что соответствует норме, и суммарная сократительная способность сфинктера также оставалась в преде-

лах нормальных значений. В 3 других случаях отмечалось незначительное снижение показателей тонуса сфинктера — на 20–40 г по сравнению с дооперационными.

Представленные объективные показатели изменения функции анального сфинктера не имели клинического отображения, у всех обследованных пациентов не было жалоб на недержание любых компонентов кишечного содержимого, в том числе при физической нагрузке. Следует отметить, что у пациентки, у которой наблюдалось наиболее выраженное снижение функционального состояния анального сфинктера в дооперационный период, после операции результаты сфинктерометрии соответствовали норме.

На основании данных сфинктерометрии можно утверждать, что оперативное лечение свищей прямой кишки с применением биопластического материала не проявляется снижением функции анального сфинктера, следовательно, предложенный метод не оказывает повреждающего действия на волокна сфинктера.

В сроки от 3 мес до 3 лет прослежена судьба 42 (65,6%) оперированных пациентов. У 2 (4,7%) больных в течение первого месяца после операции был выявлен рецидив свища прямой кишки с расположением внутреннего свищевого отверстия на месте размещения импланта. По нашему мнению, причиной рецидива явился выраженный рубцовый процесс в области внутреннего свищевого отверстия, который распространялся практически на всю полуокружность анального канала. Выраженные рубцовые изменения не позволили адекватно сформировать площадку для укладки и фиксации коллагеновой пластины над внутренним свищевым отверстием, что привело к смещению последней и, как следствие, рецидиву свища. По-видимому, в данных наблюдениях были превышены показания к применению рассматриваемого оперативного вмешательства.

В обоих случаях по поводу рецидива заболевания выполнена операция в объеме сегментарной проктопластики с положительным эффектом. В 1 (2,4%) наблюдении выявлен интрасфинктерный свищ прямой кишки, который сформировался спустя 2 мес после операции и располагался

Таблица 2

Недостаточность анального сфинктера до операции и спустя 3 мес после нее на основании клинических проявлений и по данным сфинктерометрического исследования (n=15)

Степень недостаточности анального сфинктера	До операции		Спустя 3 мес после операции	
	по клиническим проявлениям	по данным сфинктерометрии	по клиническим проявлениям	по данным сфинктерометрии
Норма	15	12	15	11
I	—	3	—	4
II	—	—	—	—
III	—	—	—	—

дистальнее места имплантации биологической пластины. Свищ был ликвидирован путем рассечения в просвет кишки в амбулаторных условиях. Еще в 1 (2,4%) случае выявлена патологическая полость, которая сформировалась спустя 2 мес после операции. Мы полагаем, что возникновение указанного осложнения было обусловлено преждевременным слипанием краев раны. В ходе обследования наличия у больной внутреннего свищевого отверстия не выявлено и в амбулаторных условиях выполнена хирургическая обработка полости. В дальнейшем наступило выздоровление обоих пациентов.

На основании результатов лечения и анализа причин развития рецидивов заболевания нами установлены предварительные противопоказания к применению предложенного метода. По нашему мнению, выполнение данного оперативного вмешательства не целесообразно при выраженном рубцовом процессе в области внутреннего свищевого отверстия, не позволяющем сформировать тоннель для установки биоимпланта, а также при широком свищевом ходе, диаметр которого больше 0,5 см, что превышает диаметр биопластического материала «жгута», предназначенного для пломбировки свищевого хода.

Обсуждение результатов исследования

Несмотря на совершенствование хирургической техники и материально-технического обеспечения, проблема лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки не теряет актуальности.

Наиболее распространенный до 2000 г. лигатурный метод является технически несложным и удобным методом лечения таких больных, но использовать этот метод следует лишь по очень строгим показаниям, так как после его применения в 80% наблюдений развивается анальная инконтиненция [3, 4, 6, 13].

Хирургическое лечение экстрасфинктерных и трансфинктерных свищей с охватом глубокой порции сфинктера традиционными методами не может не сопровождаться повреждением волокон мышцы запирающего аппарата прямой кишки, а излечение свища не может оправдать развитие такого грозного осложнения, как недостаточность анального сфинктера.

На наш взгляд, перспективными являются предлагаемые в последние годы методы облитерации свищевых ходов путем заполнения различными клеевыми компонентами (фибриновый клей, коллаген и т. д.). Наиболее перспективными и эффективными считаем те, при которых используются различные виды биопластических материалов, которые являются биологической матрицей для заполнения тканевых дефектов собственной тканью. По мнению авторов, разрабатывающих

и внедряющих данные оперативные вмешательства, к основным преимуществам предлагаемых методов относятся их малая травматичность и, как следствие, возможность сохранения мышечных структур анального жома [8, 12, 14, 16].

Мы полностью согласны с выводами Р. Meinero, L. Mori, считающими основным моментом при хирургическом лечении сложных свищей прямой кишки необходимость соблюдения принципа максимальной сохранности структур анального жома, что дает возможность минимизировать риск послеоперационной инконтиненции. Малотравматичные хирургические вмешательства можно с успехом неоднократно применять при рецидивах свища прямой кишки, и это не будет осложняться развитием недостаточности анального жома и, в конечном итоге, позволит добиться полного излечения больного [5, 17].

В основе предложенного нами метода лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки лежит применение биопластического коллагенового материала нового поколения, отличающегося от своих предшественников наличием нативной структуры коллагена, которая, постепенно рассасываясь, дает возможность направленно продуцировать новые коллагеновые волокна, заполняющие область имплантации. Анализ полученных данных показал достаточно высокую эффективность метода. Рецидивы заболевания выявлены лишь у 4 (9,5%) пациентов. Наиболее важными результатами лечения мы считаем сохранение функции анального жома, подтвержденное показателями сфинктерометрии и профилометрии выполненной в послеоперационный период. В связи с этим можно сказать что рекомендуемый нами метод с использованием биопластического материала позволяет минимизировать возможность повреждающего воздействия на состояние запирающего аппарата прямой кишки, не оказывает отрицательного влияния на функцию анального жома и характеризуется малым числом осложнений и рецидивов, что способствует улучшению результатов лечения больных.

Предложенный способ может быть использован при лечении как экстрасфинктерных свищей прямой кишки I–IV степени сложности, так и трансфинктерных свищей с захватом глубокой порции наружного сфинктера.

Заключение

Применение биопластического материала в хирургическом лечении экстрасфинктерных и трансфинктерных свищей прямой кишки позволяет выполнить операцию с минимальной травматизацией волокон анального жома, сопровождается малым числом послеоперационных осложнений, что способствует скорейшей реабилитации оперированных больных. С дальнейшим совер-

шенствованием техники хирургического вмешательства, улучшением свойств и формы биологического импланта можно надеяться на существенное

улучшение результатов лечения сложных свищей прямой кишки.

Список литературы

1. *Бородкин А.С.* Сегментарная проктопластика в лечении экстрасфинктерных свищей прямой кишки: Дис.... канд. мед. наук. М, 2006:11-29.
1. *Borodkin A.S.* Segmentary proctoplasty in treatment of extrasphincter fistulas of rectum: MD degree thesis. M, 2006:11-29.
2. *Дементьева А.В.* Возможности применения коллагена (Коллоста) в качестве материала для слинговых операций по поводу недержания мочи у женщин: Дис.... канд. мед. наук. М, 2006:1-87.
2. *Dementyeva A.V.* Potential of collagen (Collost) application as a substance for sling procedures for urine incontinence in women: MD degree thesis. M, 2006:1-87.
3. *Дульцев Ю.В., Саламов К.Н.* Парапроктит. М.: Медицина, 1981:5-44.
3. *Dultsev Yu.V., Salamov K.N.* Paraproctitis. M.: Medicine, 1981: 5-44.
4. *Камаева Д.К.* Основы колопроктологии / Под ред. Г.И. Воробьева. М., ООО «МИА», 2006:135-52.
4. *Kamayeva D.K.* Basics of coloproctology / ed.: G.I.Vorobyev. M., Open Company «MIA», 2006: 135-52.
5. *Косаченко А.Г., Габиров С.Г., Горин С.Г.* Первый опыт использования видеоассистированного лечения свищей прямой кишки. Колопроктология 2012; 41(3):37-44.
5. *Kosachenko A.G., Gabibov S.G., Gorin S.G.* Application of videoassisted treatment of rectal fistulas: pilot study. Koloproktologiya 2012; 41 (3): 37-44.
6. *Кузьминов А.М., Бородкин А.С., Минбаев Ш.Т.* Результаты хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки путем низведения полнослойного сегмента стенки прямой кишки в анальный канал. Колопроктология 2004; 10(4):8-12.
6. *Kuzminov A.M., Borodkin A.S., Minbayev Sh.T.* Results of surgical treatment of extrasphincter rectal fistulas by descending full-thickness rectal wall segment in the anal canal. Koloproktologiya 2004; 10 (4): 8-12.
7. *Муравьев А.В., Малугин В.С., Журавлев Р.В., Лысенко Д.В.* Способ пластической операции при экстрасфинктерных свищах прямой кишки. Колопроктология 2012; 41(3):11-5.
7. *Muravyev A.V., Malugin V.S., Zhuravlev R.V., Lysenko D.V.* Technique of plastic surgery at extrasphincter fistulas of rectum. Koloproktologiya 2012; 41(3):11-5.
8. *Эктов В.Н., Попов Р.В., Воллис Е.А.* Возможности улучшения результатов хирургического лечения прямокишечных свищей с использованием фибринового клея. Колопроктология 2013; 44(2):44-50.
8. *Ektov V.N., Popov R.V., Vollis E.A.* Potential of improvement of rectal fistulas surgery by fibrinous glue application. Koloproktologiya 2013; 44(2):44-50.
9. *Christoforidis D., Etzioni D.A., Goldberg S.M.* Treatment of complex anal fistula plug. Dis Colon Rectum 2008; 10(51):1482-7.
10. *Champagne B.J., O'Connor L.M., Ferguson M.* Efficacy of anal fistula plug in closure of cryptoglandular fistulas: long-term follow-up. Dis Colon Rectum 2006; 49(12):1817-21.
11. *Chung W., Kazemi P.* Anal fistula plug and fibrin glue versus conventional treatment in repair of complex anal fistulas. Am J Surg 2009; 5(197):604-8.
12. *Ellis C.N., Clark S.* Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study. Dis Colon Rectum 2006; 49(11):1736-40.
13. *Garcia-Aguilar J., Belmonte C., Wong W.D., Goldberg S.M., Madoff R.D.* Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. Dis Colon Rectum 1996; 7(39):723-9.
14. *Johnson E.K., Gaw J.U., Armstrong D.N.* Efficacy of anal fistula plug vs. fibrin glue in closure of anorectal fistulas. Dis Colon Rectum 2006; 3(49):371-6.
15. *Ky A.J., Sylla P., Steinhagen R.* Collagen fistula plug for the treatment of anal fistulas. Dis Colon Rectum 2008; 51(6):838-43.
16. *Lindsey I., Smilgin-Humphreys M.M.* A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. Dis Colon Rectum 2002; 45(12):1608-15.
17. *Meinero P., Mori L.* Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. Tech Coloproctol 2011; 15(4):417-22.
18. *Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.E.* A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 1976; 1(63):1-12.
19. *Schwandner T., Roblick M.H.* Surgical treatment of complex anal fistulas with the anal fistula plug: a prospective, multicenter study. Dis Colon Rectum 2009; 52(9):1578-83.
20. *Sentovich S.M.* Fibrin glue for all anal fistulas. J Gastrointest Surg 2001; 5(2):158-61.
21. *Zanotti C., Martinez-Puente C.* An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. Colorectal Dis 2007; 12(22):1459-62.

Результаты формирования первичных и вторичных тонкокишечных резервуаров при язвенном колите

В. Н. Кашников, С. И. Ачкасов, К. В. Болихов, О. И. Сушков,
И. В. Назаров, А. В. Гусев

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

Results of formation of primary and secondary smallintestinal reservoirs at ulcerative colitis

V. N. Kashnikov, S. I. Achkasov, K. V. Bolikhov, O. I. Sushkov, I. V. Nazarov, A. V. Gusev

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

Цель исследования. Улучшение результатов хирургического лечения и повышения качества жизни больных с тяжелыми формами язвенного колита.

Материал и методы. Исследование основано на анализе результатов хирургического лечения 123 больных, оперированных в ФГБУ ГНЦК Министерства здравоохранения России в период с 2007 по 2013 г. по поводу язвенного колита, у которых вмешательство было завершено выполнением реконструктивно-пластического этапа. Формирование тонкокишечного резервуара в один этап с удалением всей толстой кишки осуществлено у 46 (37,4%) пациентов — первая группа и вторично, отсрочено, у 77 (62,6%) — вторая группа.

Результаты. При анализе характера осложнений установлено, что в группах преобладали осложнения, связанные с аппаратным швом. В настоящее время из 123 больных, перенесших хирургическое лечение с формированием тонкокишечного резервуара, у 101 (82,1%) ликвидирована илеостомия. Из

Aim of investigation. Improvement of results of surgical treatment and quality of life of patients with severe forms of ulcerative colitis.

Material and methods. Investigation is based on analysis of results of surgery of 123 ulcerative colitis patients operated in coloproctology center of Ministry of Health of Russia in 2007 to 2013, that was completed by reconstructive — plastic stage. Formation of small-intestinal reservoir in one stage with total resection of large intestine was carried out in 46 (37,4%) patients (the first group) and secondary, remote — in 77 (62,6%, the second group).

Results. At analysis of complication types it was revealed, that complications related to stapling device prevailed in groups. At the present moment of 123 patients who have underwent surgical treatment with formation of smallintestinal reservoir, in 101 (82,1%) ileostoma was liquidated. Of them in the first group it has been closed in 31 (67,4%) patient, in the second — in 70 (90,1%). Thus only in 2 (4,3%) patients of the first and in 1 (1,2%) patient of the second group with developed

Кашников Владимир Николаевич — кандидат медицинских наук, заместитель директора
ФГБУ ГНЦК по научно-лечебной работе

Kashnikov Vladimir N — MD, deputy director for scientific - medical activity, Federal state-funded institution
«State Scientific Center of Coloproctology»

Ачкасов Сергей Иванович — доктор медицинских наук, руководитель онкологического отдела хирургии
ободочной кишки ФГБУ ГНЦК

Achkasov Sergey I — MD, PhD, head of oncologic department, surgery of colon, Federal state-funded institution
«State Scientific Center of Coloproctology»

Гусев Александр Витальевич — аспирант кафедры колопроктологии ФГБУ ГНЦК.

Контактная информация: ruscusev_av@mail.ru, gnck@tsr.ru; 123423, Москва, ул. Салая Адиля, 2

Gusev Alexander V — post-graduate student, chair of coloproctology, Federal state-funded institution «State Scientific
Center of Coloproctology». Contact information: ruscusev_av@mail.ru, gnck@tsr.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya
street, 2

них в первой группе она была закрыта у 31 (67,4%) пациента, во второй — у 70 (90,1%). При этом лишь у 2 (4,3%) человек из первой и у 1 (1,2%) пациента из второй группы с развившимися послеоперационными осложнениями не выполнено закрытие ранее наложенной илеостомы.

Выводы. Формирование тонкокишечных резервуаров является сегодня единственным способом реабилитации больных язвенным колитом, которым была удалена вся толстая кишка. Сопоставимые результаты лечения в анализируемых группах были получены благодаря отказу от формирования первичного резервуара у больных с более тяжелым течением заболевания и более интенсивной и длительной гормональной терапией.

Ключевые слова: язвенный колит, хирургическое лечение, тонкокишечный резервуар.

По данным отечественных и зарубежных авторов, заболеваемость *язвенным колитом* (ЯК) не имеет тенденции к снижению. При отсутствии эффекта от консервативной терапии колэктомия — единственно возможный объем хирургического вмешательства, который надежно излечивает пациентов от заболевания. Однако учитывая, что данное вмешательство является калечащим, альтернативой постоянной илеостомы у этих больных считается формирование тонкокишечных резервуаров, позволяющее реабилитировать молодых и социально активных пациентов. В последние 20 лет это один из основных вариантов реабилитации больных язвенным колитом, перенесших удаление толстой кишки [1, 9].

До сих пор нет единого мнения о целесообразности и оправданности создания первичного тонкокишечного резервуара после удаления толстой кишки. Ряд зарубежных коллег полагает, что выполнение колпроктэктомии с формированием первичного наданального резервуарного илеоректального анастомоза возможно у пациентов с легкой и среднетяжелой формой течения ЯК. Многоэтапное хирургическое лечение считается более адекватным при тяжелой атаке заболевания или у пациентов, длительно находящихся на гормональной терапии. Наличие рака ободочной или прямой кишки также не является противопоказанием к реконструктивно-восстановительной операции с формированием тонкокишечного резервуара [2, 4, 6, 7].

С другой стороны, по сообщению W. Caitlin и соавт., прием глюкокортикостероидов в предоперационном периоде не исключает возможность формирования первичного тонкокишечного резервуара. Не ограничивает подобную возможность и пожилой возраст больных. Однако у таких пациентов требуется тщательная коррекция сопутствующих заболеваний, изучение функции анального жома, определение способности

postoperative complications closure of imposed ileostoma was not performed.

Conclusions. Today formation of smallintestinal reservoirs is unique way of rehabilitation of patients with ulcerative colitis after total colectomy. Comparable results of treatment in analyzed groups have been received due to refusal of primary reservoir formation in patients with more severe course of disease and more intensive and long-term steroid therapy.

Key words: ulcerative colitis, surgical treatment, smallintestinal reservoir.

осуществлять уход за собой в послеоперационном периоде [3, 8].

A. Udo и соавт. в своем исследовании показали, что у больных ЯК, которым проведено многоэтапное хирургическое лечение, частота осложнений была достоверно ниже, чем при одномоментном формировании резервуара. Так, несостоятельность резервуарного шва в ближайшем послеоперационном периоде в группе с первичным тонкокишечным резервуаром составила 3,5%, а в группе с вторично сформированным резервуаром — 6,1% [10].

По данным крупного исследования, выполненного в Кливлендской клинике (США), несостоятельность резервуарного шва в ближайшем послеоперационном периоде была выявлена у 4,8% больных, оперированных по поводу ЯК, и у 4,7% пациентов с *болезнью Крона* (БК). Несостоятельность анастомоза развивалась в 1,5% случаев при ЯК и в 2,0% при БК, а частота формирования свищей из зоны аппаратного шва составила соответственно 2,7 и 8,0% [5].

Учитывая продолжающиеся споры и отсутствие четких критериев для формирования первичного или вторичного тонкокишечного резервуара, было решено провести исследование. Его целью явилось проведение многофакторного анализа результатов лечения больных с первично и вторично сформированным резервуаром с последующим уточнением показаний и противопоказаний к одно- или двухэтапной операции и, как следствие, улучшение ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с ЯК.

Материал и методы исследования

В Государственном научном центре колопроктологии в период с 2007 по 2013 г. хирургическое лечение по поводу язвенного колита было завершено созданием тонкокишечного резервуара у 123 (56,2%) из 219 пациентов.

Таблица 1

Показания к хирургическому лечению язвенного колита, абс. число (%)

Показание	Группа	
	первая (n=46)	вторая (n=77)
Осложнения ЯК	2 (4)	15 (19)
Гормонорезистентная форма ЯК	20 (43)	49 (64)
Гормонозависимая форма ЯК	15 (33)	11 (14)
Рак толстой кишки на фоне ЯК	5 (11)	2 (3)
Ворсинчатые образования	4 (9)	—

Таблица 2

Возрастно-половой состав исследуемых групп

Показатель	Пол	Группа	
		первая (n=46)	вторая (n=77)
Количество больных, абс. число (%)	М	25 (54)	33 (43)
	Ж	21 (46)	44 (57)
Средний возраст пациентов, лет	М	31,5±9,5	33,5±12,1
	Ж	32,8±11,6	27,1±9,7

Таблица 3

Тяжесть состояния пациентов на момент хирургического вмешательства, абс. число (%)

Состояние	Группа		p
	первая (n=46)	вторая (n=77)	
Удовлетворительное	30 (65)	31 (40)	0,000284
Средней степени тяжести	4 (9)	14 (18)	
Тяжелое	12 (26)	32 (42)	

Формирование резервуара выполнялось первично, в один этап с удалением всей толстой кишки, у 46 (37,4%) больных (*первая группа*) и вторично — у 77 (62,6%) пациентов (*вторая группа*). Показанием к отсроченному формированию резервуара являлось тяжелое состояние больного, умеренная и минимальная активность ЯК в прямой кишке, а также наличие длительной гормональной терапии.

В качестве первого этапа хирургического лечения во второй группе проводились следующие оперативные вмешательства: колэктомия по типу операции Гартмана — у 40 (52,0%) пациентов, субтотальная резекция ободочной кишки — у 29 (37,6%), у 7 (9,1%) больных выполнена левосторонняя гемиколэктомия с формированием одноствольной трансверзостомы и в 1 (1,3%) случае — правосторонняя гемиколэктомия с формированием раздельных илео- и трансверзостом. Следует отметить, что резекции различных отделов ободочной кишки у 8 (10,4%) человек были выполнены в других лечебных учреждениях.

Формирование тонкокишечного резервуара в данной группе осуществлялось в среднем через 25,8±30,1 мес. Столь большой промежуток времени между этапами хирургического лечения связан с поздним обращением ряда больных, которым

первичные операции выполнялись в других регионах страны.

В большинстве наблюдений показанием к хирургическому лечению ЯК как в первой, так и во второй группе явилась гормонорезистентная форма заболевания (табл. 1).

Достоверных различий по полу и возрасту между группами на момент первичной операции выявлено не было. Все пациенты являлись людьми молодого работоспособного возраста (табл. 2).

Длительность анамнеза ЯК до момента первичной операции в среднем составила 62,1±67,4 мес.

У больных, участвующих в исследовании, оценивали тяжесть состояния с учетом общих физических показателей, индекса массы тела, выраженности метаболических нарушений, степени компенсации сопутствующих заболеваний. Установлено, что в первой группе в удовлетворительном состоянии было достоверно больше пациентов, чем во второй, где более половины больных имели среднетяжелое и тяжелое состояние (табл. 3).

Пациентов, получавших терапию глюкокортикоидными препаратами, было значительно больше во второй группе. Дозы препарата в группе, где резервуар формировался вторично, были более высокими. Преднизолон принимали более длительно больные второй группы (табл. 4).

Таблица 4

Длительность приема и доза преднизолона до операции

Сравниваемый показатель	Группа		p
	первая (n=46)	вторая (n=77)	
Количество больных, получавших преднизолон, абс. число (%)	22 (49)	55 (71)	0,05
Доза препарата, мг	53,8±25,9	90,0±66,2	0,064
Длительность приема, мес	2,3±3,2	3,5±5,1	0,296

Таблица 5

Длительность хирургического вмешательства и объем кровопотери

Сравниваемый показатель	Группа		p
	первая (n=46)	вторая (n=77)	
Средняя длительность операции, мин	270,3±60,2	236,1±46,9	0,01
Средний объем кровопотери, мл	132,1±93,5	145,8±105,8	0,51

Существенных различий в клинических и биохимических анализах крови на момент хирургического вмешательства в сравниваемых группах не обнаружено.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе непосредственных результатов хирургических вмешательств с формированием резервуара достоверных различий по продолжительности операции, а также объему кровопотери между группами не получено (табл. 5).

Достоверных различий по частоте развития послеоперационных осложнений также не отмечено. В обеих группах преобладали осложнения, связанные с аппаратным швом (табл. 6).

Необходимость в повторном хирургическом вмешательстве из-за развития осложнений возникла у 4 пациентов с перфорацией приводящего отдела илеостомы с развитием вторичного перитонита, в том числе у 1 (2,2%) больного из первой группы и у 3 (3,9%) — из второй. В последующем послеоперационный период у этих пациентов протекал благоприятно. У одного больного из вто-

рой группы возникла необходимость повторного хирургического вмешательства по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости. Остальным пациентам с осложнениями проводилась консервативная и местная терапия с положительным эффектом.

В настоящий момент лишь у 2 (4,3%) больных из первой и 1 (1,2%) пациента из второй группы с развившимися послеоперационными осложнениями не выполнено закрытие раневого наложенной илеостомы.

По данным морфологического исследования воспалительного процесса в удаленной толстой кишке достоверных различий между группами не выявлено. При этом в обеих группах в большинстве наблюдений отмечена выраженная активность воспаления: в первой группе у 30 (67%) из 46 больных, во второй — у 56 (73%) из 77 пациентов. Умеренно выраженное воспаление было соответственно у 16 (33%) и 21 (27%) обследованных.

Продолжительность послеоперационного койко-дня в первой группе в среднем составила 16,6±36,9 дня (10–38), во второй — 21,9±10,8 дня (10–59) — $p < 0,023$.

Таблица 6

Характер осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, абс. число (%)

Характер осложнений	Группа		p
	первая (n=46)	вторая (n=77)	
Несостоятельность швов резервуара	3 (6,5)	1 (1,3)	0,119
Несостоятельность наданального илеоректального анастомоза	3 (6,5)	2 (2,6)	0,297
Перфорация приводящего отдела илеостомы	1 (2,2)	3 (3,9)	0,597
Внутреннее кишечное кровотечение из аппаратного шва	1 (2,2)	—	0,199
Тяжелый парез желудочно-кишечного тракта	—	2 (2,6)	0,271
Спаечная тонкокишечная непроходимость	—	1 (1,3)	0,438
Парастомальные осложнения	—	2 (2,6)	0,271
Всего ...	8 (17,4)	11 (14,3)	0,596

В настоящее время из 123 больных, перенесших хирургическое лечение с формированием тонкокишечного резервуара, у 101 (82,1%) выполнена операция по ликвидации илеостомы — в первой группе у 31 (67,4%) пациента, во второй — у 70 (90,1%). Причиной того, что практически в трети случаев не осуществлено внутрибрюшное закрытие илеостомы, является лишь факт проживания пациентов в отдаленных регионах страны.

Среднее время от момента формирования тонкокишечного резервуара до закрытия превентивной стомы в первой группе составило $9,0 \pm 8,3$, во второй $6,9 \pm 3,7$ мес ($p=0,17$).

В ближайший послеоперационный период после ликвидации превентивной илеостомы осложнения, связанные с наличием тонкокишечного резервуара, возникли у 1 (2,1%) больного с первичным резервуаром и у 3 (3,8%) человек с вторично сформированным резервуаром, что потребовало повторной отключающей операции. В дальнейшем у 1 (2,1%) пациента из первой группы и у 2 (2,6%) из второй был удален ранее сформированный тонкокишечный резервуар в связи с наличием у данных пациентов резервуарно-кишечных свищей. При этом на момент удаления резервуара диагноз язвенного колита был трансформирован в болезнь Крона.

Выводы

В настоящее время формирование тонкокишечных резервуаров — единственный способ реабилитации больных язвенным колитом, которым была удалена вся толстая кишка. Выполнение

пластического этапа операции одномоментно или в отсроченном порядке является поводом для дискуссии среди специалистов.

Хирургические вмешательства по формированию тонкокишечных резервуаров достаточно сложны и травматичны, сопровождаются значительным числом послеоперационных осложнений. Анализ причин развития последних не выявил достоверных различий между исследуемыми группами по длительности анамнеза язвенного колита к моменту первичной операции.

В первой группе по сравнению со второй большее число пациентов на момент формирования тонкокишечного резервуара получало гормональную терапию. При этом на этапе удаления ободочной кишки во второй группе дозы преднизолона были существенно больше, а длительность терапии дольше.

Достоверных различий по продолжительности операции, объему кровопотери в сравниваемых группах не выявлено. Частота ближайших послеоперационных осложнений также существенно не отличалась (17,4% при формировании первичных резервуаров и 14,3% — при отсроченных вмешательствах).

Сопоставимые результаты лечения в анализируемых группах были получены благодаря отказу от формирования первичного резервуара у больных с более тяжелым течением заболевания и более интенсивной и длительной гормональной терапией.

Для более объективных выводов необходимо проведение тщательного пофакторного анализа и дальнейший набор клинического материала.

Список литературы

1. Кайзер А.М. Колоректальная хирургия / Под ред. Ю.А. Шелыгиной. М., 2011.
1. Kayzer A.M. Colorectal surgery / ed. Yu.A. Shelygina. M., 2011.
2. Alves A., Panis Y., Bouhnik Y., et al. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. J Am Coll Surg 2003; 197(3):379-85.
3. Caitlin W., Hodin R., Bordeianou L. Possible overuse of 3-stage procedures for active ulcerative colitis. JAMA Surg 2013;148(7):658-64. doi:10.1001/2013.jamasurg.325
4. Carlstedt A., Fasth S., Hulten L., Nordgren S., Palselius I. Long-term ileostomy complications in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Int J Colorectal Dis 1987; 2:22-5.
5. Fazio V.W., Coffey J.C., Heneghan H.M., et al. Ileal pouch anal anastomosis analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. Ann Surg 2013; 257(4):679-85.
6. Gorfine S.R., Harris M.T., Bub D.S., Bauer J.J. Restorative proctocolectomy for ulcerative colitis complicated by colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2004; 47:1377-85.
7. Hahnloser D., Pemberton J.H., Wolff B.G., Larson D.R., Crownhart B.S., Dozois R.R. The effect of ageing on function and quality of life in ileal pouch patients: a single cohort experience of 409 patients with chronic ulcerative colitis. Ann Surg 2004; 240:615-21.
8. Michelassi F., Lee J., Rubin M., et al. Long-term functional results after ileal pouch anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: a prospective observational study. Ann Surg 2003; 238:433-41.
9. Richards D.M., Hughes S.A., Irving M.H., Scott N.A. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. Colorectal Dis 2001; 3:223-6.
10. Udo A., Erik H., et al. One- or two-stage procedure for restorative proctocolectomy: Rationale for a surgical strategy in ulcerative colitis. Ann Surg 2001; 234(6):788-94.

Метод биологической обратной связи в лечении проктогенных запоров у взрослых пациентов

А. Ю. Титов, О. М. Бирюков, О. Ю. Фоменко, М. А. Войнов

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

Biofeedback treatment of proctogenic constipation in adults

A. Yu. Titov, O. M. Biryukov, O. Yu. Fomenko, M. A. Voynov

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

Цель исследования. Изучить эффективность метода биологической обратной связи (БОС-терапии) в лечении проктогенных запоров у взрослых пациентов.

Материал и методы. В исследование включено 30 больных с проктогенными запорами и диссинергией мышц тазового дна в форме спазма пуборектальной мышцы, лечение которых осуществлялось методом БОС-терапии. Средний возраст пациентов $31,2 \pm 9,8$ года, соотношение мужчин и женщин составляло 1:5.

Результаты. В ходе лечения у 22 (73,3%) человек наблюдалось снижение затруднения дефекации согласно Римским критериям III. Остальные 8 (26,7%) больных не отметили улучшения. В результате субъективной оценки пациентами эвакуаторной функции прямой кишки при помощи анкетирования до и после курса БОС-терапии выявлено статистически достоверное уменьшение симптомов проктогенного запора после проведенного лечения. По данным объективного обследования (профиле-

Aim of investigation. To study efficacy of *biological feedback treatment* (BFT) at proctogenic constipation in adult patients.

Material and methods. Overall 30 patients with proctogenic constipation and dyssynergia of pelvic floor muscles i.e. spasm of puborectalis muscle were included in original study and treated by BFT method. Mean age of patients was $31,2 \pm 9,8$ year, men to women ratio was 1:5.

Results. During treatment decrease in difficulty to defecate according to Rome-III criteria was observed in 22 (73,3%) patients. The other 8 (26,7%) patients demonstrated no improvement. According to subjective assessment of rectal evacuatory function by questioning before and after BFT statistically significant reduction of proctogenic constipation symptoms was revealed. By the data of objective investigation (profilometry and electromyography) signs of dyssynergia of pelvic floor muscles were revealed in no patient.

Conclusions. The biological feedback is effective treatment method for proctogenic constipation, allow-

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

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

Фоменко Оксана Юрьевна — кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздрава РФ

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

Voynov Mikhail A — post-graduate student, department of general and reconstructive coloproctology, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology», Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: mv28@mail.ru 123423, Moscow, Salyama Adilya street, 2.

трия и электромиография) признаков диссинергии мышц тазового дна не обнаружено ни у одного больного.

Выводы. Метод биологической обратной связи является эффективным способом лечения пациентов при проктогенных запорах, позволяющим уменьшить симптоматику у 73,3% пациентов и корригировать диссинергию мышц тазового дна у всех больных.

Ключевые слова: запор, диссинергия мышц тазового дна, БОС-терапия.

ing to reduce symptoms in 73,3% of patients and to correct dyssynergia of pelvic floor muscles in all cases.

Key words: constipation, dyssynergia of pelvic floor muscles, BFT.

Запоры являются чрезвычайно распространенным заболеванием, они встречаются в среднем у 16% взрослого населения, а в возрастной группе старше 60 лет этот показатель увеличивается до 33,5% [2]. У 25% больных причиной запоров является нарушение эвакуаторной функции прямой кишки [5, 8], что позволяет говорить о проктогенном характере заболевания.

Основными факторами, препятствующими осуществлению нормального акта дефекации при проктогенном запоре, могут быть как анатомические, так и функциональные изменения прямой кишки и мышц тазового дна. До 75% проктогенных запоров вызваны внутренней инвагинацией прямой кишки и ректоцеле [1, 6]. В 25–50% случаев диссинергия мышц тазового дна также может служить причиной развития обстипационного синдрома [4, 7, 9, 11]. В норме при натуживании и дефекации происходит релаксация пуборектальной мышцы и анального сфинктера. При диссинергии мышц тазового дна возникает спастическое сокращение пуборектальной мышцы при натуживании и дефекации, что затрудняет опорожнение прямой кишки.

В лечении запоров, связанных с диссинергией мышц тазового дна, широкое применение получил метод биологической обратной связи (БОС-терапия). Впервые данный способ описан Bleijenberg и Kuijpers в 1987 г. [3], и с этого момента многие авторы сообщали о его высокой эффективности при лечении нарушения опорожнения прямой кишки.

Метод заключается в предоставлении пациенту аудиовизуальной информации о состоянии и изменениях его собственных физиологических процессов за счет применения принципа биологической обратной связи. На практике это реализуется выводением на экран монитора физиологических параметров мышц тазового дна и анального сфинктера с помощью специальных датчиков, установленных в дистальном отделе прямой кишки. Цель терапии — научить пациента управлять поперечнополосатой мускулатурой тазового

дна и анального сфинктера для осуществления эффективного акта дефекации. По сообщениям ряда зарубежных авторов, эффективность применения метода биологической обратной связи достигает 70% [10]. Однако до сих пор в отечественной литературе есть лишь единичные сообщения об использовании БОС-терапии в лечении запоров. В этой связи мы хотели бы поделиться своим опытом применения данного метода у рассматриваемой категории больных.

Материал и методы исследования

В исследование включено 30 пациентов с проктогенными запорами и диссинергией мышц тазового дна в форме спазма пуборектальной мышцы, лечение которых осуществлялось методом БОС-терапии. Средний возраст больных был $31,2 \pm 9,8$ года, соотношение мужчин и женщин составляло 1:5.

У всех пациентов проводились сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр с оценкой местного статуса и ректороманоскопия. Диагноз запора устанавливался согласно Римским критериям III. Для выявления диссинергии мышц тазового дна выполнялось физиологическое исследование запирающего аппарата прямой кишки, включавшее профилометрию и электромиографию. В процессе исследования у всех пациентов выявлены признаки спазма пуборектальной мышцы при натуживании. Данное состояние характеризуется увеличением при натуживании давления в анальном канале при профилометрии и электрической активности анального сфинктера при электромиографии.

Для субъективной оценки пациентами нарушения эвакуаторной функции прямой кишки выполнялось анкетирование по Кливлендской шкале запоров и по аналогичной балльной системе оценки, разработанной в ГНЦК Минздрава России.

БОС-терапия выполнялась на аппарате «Urostim» (производитель Laborie, Канада). Курс лечения включал 10 ежедневных сеансов общей продолжительностью 30 мин. В положении больного лежа на боку лицом к монитору в аналь-

ный канал устанавливался манометрический датчик. Каждый сеанс состоял из повторяющихся циклов натуживания и расслабления, при этом пациент, ориентируясь на монитор, старался снизить давление в анальном канале в фазу натуживания. Эффективность проводимой терапии оценивали непосредственно после лечения при помощи контрольного физиологического исследования запирающего аппарата прямой кишки и мышц тазового дна, а также при помощи повторного анкетирования по оценочным шкалам запоров.

В процессе статистического анализа были изучены данные описательной статистики: для нормального характера их распределения — среднее и стандартное отклонение, для ненормального характера распределения — медиана и квартили. Для внутригруппового сравнения использовался параметрический критерий Фишера и непараметрический критерий Уилкоксона. Уровень значимости различий был принят равным $p < 0,05$. Во всех случаях применялись двусторонние критерии. Был использован стандартный пакет статистических программ SPSS 20.0 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе лечения у 22 (73,3%) человек наблюдалось снижение затруднения дефекации согласно Римским критериям III. Остальные 8 (26,7%) больных не отметили улучшения эвакуаторной функции прямой кишки. У этих пациентов выявлены опущение промежности (у 4 в фазе декомпенсации), внутренняя инвагинация прямой кишки и ректоцеле, что потребовало в дальнейшем хирургической коррекции болезни.

Для субъективной оценки пациентами эффективности проведенного лечения выполнялось анкетирование по шкалам запоров (табл. 1).

В результате субъективной оценки пациентами эвакуаторной функции прямой кишки до и после курса БОС-терапии выявлено статистически достоверное уменьшение симптомов проктогенного запора после проведенного лечения.

С целью объективной оценки эффективности достигнутых результатов выполняли профилометрию и электромиографию до и после лечения (табл. 2).

Анализ данных объективного обследования показал, что у всех больных имелась диссинергия тазового дна — спазм пуборектальной мышцы. При натуживании выявлено статистически достоверное увеличение давления в анальном канале при профилометрии и возрастание электрической активности анального сфинктера при электромиографии. После выполнения курса БОС-терапии ни в одном случае не диагностировано признаков диссинергии мышц тазового дна.

Выводы

Метод биологической обратной связи является эффективным способом лечения при проктогенных запорах, позволяющим уменьшить симптоматику у 73,3% пациентов и корректировать диссинергию мышц тазового дна у всех больных. Несмотря на полную ликвидацию спазма пуборектальной мышцы, курс БОС-терапии не привел к улучшению моторно-эвакуаторной функции толстой кишки у 26,7% пациентов, что связано с наличием у них выраженных патологических изменений тазового дна, в дальнейшем потребовалась хирургическая коррекция данных состояний.

Таблица 1

Результаты анкетирования пациентов до и после БОС-терапии

Применявшийся метод	До БОС-терапии	После БОС-терапии	Значимость различий
Кливлендская шкала запоров, баллы	14,5 (11,0–16,0)	13,0 (8,0–14,0)	$p=0,03$
Система балльной оценки степени нарушения эвакуаторной функции прямой кишки, баллы	11,2 (9,0–13,5)	9,0 (8,0–11,0)	$p=0,03$

Таблица 2

Данные профилометрии и электромиографии до и после курса БОС-терапии

Показатель	До БОС-терапии		После БОС-терапии	
	в покое	при натуживании	в покое	при натуживании
Давление в анальном канале, мм рт. ст.:				
среднее (в покое норма 52,2±8,2)	52,2±17,2	74,2±26,6	51,7±11,3	53,6±12,5
максимальное (в покое норма 100,8±11,4)	101,6±28,6	142,2±44,7	93,5±26,1	96,8±31,6
	$p=0,02$		$p=1,00$	
Электрическая активность сфинктера, мкВ (в покое норма 15,2±2,1)	13,9±3,7	19,6±6,2	19,1±6,0	18,9±5,5
	$p=0,03$		$p=0,8$	

Список литературы

1. *Alame A.M., Bahna H.* Evaluation of constipation. *Clin Colon Rectal Surg* 2012; 25(1):5-11.
2. *Bharucha A.E., Pemberton J.H., Locke G.R.* 3rd American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013; 144(1):218-38.
3. *Bleijenberg G., Kuipers H.C.* Treatment of the spastic pelvic floor syndrome with biofeedback. *Dis Colon Rectum* 1987; 30(2):108-11.
4. *Ellis C.N., Essani R.* Treatment of obstructed defecation. *Clin Colon Rectal Surg* 2012; 25 (1):24-33.
5. *Gonlachanvit S., Patcharatrakul T.* Causes of idiopathic constipation in Thai patients: associations between the causes and constipation symptoms as defined in the Rome II criteria. *J Med Assoc Thai* 2004; 87(suppl 2):22-8.
6. *Karlbom U., et al.* Defecographic study of rectal evacuation in constipated patients and control subjects. *Radiology* 1999; 210(1):103-8.
7. *Kuipers H.C., Bleijenberg G.* The spastic pelvic floor syndrome. A cause of constipation. *Dis Colon Rectum* 1985; 28 (9):669-72.
8. *Nyam D.C., et al.* Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(3):273-9.
9. *Preston D.M., Lennard-Jones J.E.* Anismus in chronic constipation. *Dig Dis Sci* 1985; 30(5):413-8.
10. *Rao S.S., et al.* Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(3):331-8.
11. *Wald A., et al.* Contributions of evacuation proctography and anorectal manometry to evaluation of adults with constipation and defecatory difficulty. *Dig Dis Sci* 1990; 35(4):481-7.

РЖГГК № 6 2014

Кишечный микробиом как особый орган

Ю. О. Шульпекова

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

The intestinal microbiome as a separate organ

Yu. O. Shulpekova

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. На основании современных публикаций рассмотреть функции, которые выполняют кишечные бактерии как часть организма «хозяина», рассмотреть взаимодействие бактерий с макроорганизмом, напоминающее по характеру межклеточную кооперацию.

Основные положения. Кишечный микробиом объединяет порядка 10^{14} микроорганизмов, более 99% генетического материала микробиома принадлежит бактериям. У здоровых людей выделены три основных энтеротипа (по характеру доминирующих видов). Состав микрофлоры тонкой кишки изучен значительно хуже, чем толстой кишки. Вследствие различия способов забора материала для исследований трудно делать однозначные выводы о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний. Анализ последовательного клонирования 16S рибосомальной РНК обладает наибольшей информативностью среди современных методов. Взаимодействие бактерий с организмом «хозяина» напоминает кооперацию обычных клеток и может осуществляться за счет рецепторного контакта, паракринных и гуморальных механизмов, а также благодаря фагоцитозу и эндоцитозу.

Микробы продуцируют гормоноподобные вещества, аналоги факторов роста и нейромедиаторов, что определяет двустороннее взаимодействие микрофлоры с центральной нервной системой и ее активную роль в обмене веществ. Микробиом динамично реагирует на изменения во внешней среде, в том числе стрессовые события. Весьма

The aim of review. To discuss functions of intestinal bacteria as a part of the «host» body basing on the present-time publications, to consider interaction of bacteria with macroorganism, which reminds intercellular cooperation by its nature.

Key points. Intestinal microbiome encompasses about 10^{14} microorganisms, over 99% of microbiome genetic material belong to bacteria. In healthy people three basic enterotypes (according to the type of dominating species) are defined. The pattern of small intestine microflora is studied much poorly, than that of the large intestine. Due to difference in sampling methods it is difficult to draw clear-cut conclusions on microflora role in pathogenesis for scientific investigations. Analysis of sequential cloning of 16S ribosomal RNA possesses the highest information value of all up-to-date methods. Interaction of bacteria with the «host» reminds cooperation of usual cells and can be carried out due to receptor binding, paracrine and humoral pathways, as well as due to phagocytosis and endocytosis.

Microbes produce hormone-like substances, analogues of growth factors and neurotransmitters that determine two-way interaction of microflora with the central nervous system and its active metabolic role. The microbiome dynamically reacts to environmental changes, including stress. Studing of intestinal microbiome impact in development of visceral hypersensitivity, regulation of intestinal motility and sensitivity is quite promising trend.

Key words: intestinal microbiome, signal molecules, visceral hypersensitivity, peristaltic disorders.

Шульпекова Юлия Олеговна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: Juliash@mail333.com; Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Shulpekova Yulia O — lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: Juliash@mail333.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

перспективное направление – изучение роли кишечного микробиома в развитии висцеральной гиперчувствительности, регуляции кишечной моторики и чувствительности.

Ключевые слова: кишечный микробиом, сигнальные молекулы, висцеральная гиперчувствительность, нарушения перистальтики.

Кишечный микробиом (совокупность микробов, населяющих желудочно-кишечный тракт) объединяет порядка 10^{14} микроорганизмов, это число в 10 раз превышает количество клеток организма «хозяина». И хотя общая масса микробов в 20 раз меньше массы человека, содержание активных микробных генов в 350 раз выше такового в организме «хозяина». Более 99% генов принадлежит бактериям. Мощный генетический аппарат и многообразие функций микробов с полным правом дает основание рассматривать микробиом как особый орган или «суперорганизм» [2, 3, 4].

Проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), запущенный в США в 2006 г., призван определить генетическую идентичность представителей микрофлоры, населяющей наш организм (полость рта, носа, кожу, кишечник) и проанализировать изменения микробного состава в зависимости от характера питания и возраста. В Европе с 2008 г. работает проект «Метагеномика желудочно-кишечного тракта человека» (Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT). Российская академия наук вступила в Международный консорциум «Микробиом человека» (The International Human Microbiome Consortium), занимающийся изучением генома микрофлоры человека.

В кишечнике человека выделено 1000–1150 видов бактерий — как минимум 160 видов у каждого индивидуума. В целом в кишечнике здоровых людей преобладают бактерии трех групп.

- Группа *Firmicutes*, к ней, в частности, относятся классы *Clostridia* (в них выделяется семейство *Ruminococcus*), *Bacillus* (к ним принадлежат семейства *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*), *Mollicuta* (в них выделяется семейство *Mycoplasma*).

- Группа *Bacteroides*.

- Группа *Actinobacteria* (сюда включено семейство *Bifidobacteria*).

Основная масса бактерий этих групп принимает активное участие в метаболизме углеводов, желчных кислот, белков и угнетает развитие патогенной микрофлоры.

Состав микрофлоры тонкой кишки недостаточно изучен из-за трудностей забора материала, он отличается меньшей плотностью и меньшим видо-

вым разнообразием, преобладают микробы кластеров *Bacteroidetes*, *Escherichia*, *Clostridium*.

Несмотря на заметные индивидуальные различия, у здоровых людей выделяется основное «ядро»-энтеротип, состоящее из доминирующих видов. У населения Америки, Европы, Японии определены три основных энтеротипа:

- преобладание рода *Bacteroides* — энтеротип 1,

- преобладание рода *Prevotella* — энтеротип 2,

- преобладание рода *Ruminococcus* — энтеротип 3.

Сходные энтеротипы выявлены и у населения Китая.

Знание энтеротипа позволяет предположить, каким заболеваниям подвержен человек. Бактерии рода *Bacteroides* активно метаболизируют углеводы, что снижает риск ожирения, синтезируют витамины C, B₂, B₅ и H. *Prevotella* существенно влияют на слой слизи и могут вызывать ее деградацию. *Ruminococcus* стимулируют всасывание углеводов, вырабатывают фолиевую кислоту и витамин B₁.

Тип постоянного питания может быть основным определяющим факторов энтеротипа. Энтеротип 1 в большей степени характерен для людей, употребляющих большее количество мясной пищи, энтеротип 2 — растительной пищи.

Микрофлора кишечника содержится в просвете и образует биопленки на поверхности эпителия. Биопленки, по всей видимости, наиболее тесно связаны с организмом «хозяина», здесь идет своеобразный «диалог» микрофлоры и макроорганизма. Регуляция состава микробов путем конкуренции за адгезию, источники питания, выработки антибиотикоподобных веществ происходит преимущественно в биопленках. Представляется, что бактерии в составе биопленок в меньшей степени подвержены изменениям факторов внешней среды, состава просветного содержимого и скорости кишечного транзита.

Поскольку большая часть исследований проводилась с забором образцов кала, а не биоптатов слизистой оболочки, трудно делать однозначные выводы о нормальном составе и функциях кишечной микрофлоры и ее роли в патогенезе заболеваний. Принципиально важно учитывать, какие

методы применялись для определения состава микрофлоры — культуральный или генетический (анализ последовательного клонирования 16S рибосомальной РНК). Последний обладает несравненно большей информативностью и позволяет выявлять наличие микробов, не поддающихся культивированию.

В формировании биопленки важное место занимают сигнальные молекулы бактерий — молекулы «коммуникации», вызывающие скопление микроорганизмов и активацию определенных генов. К таким молекулам относятся N-ацилгомосеринлактоны (у грамотрицательных бактерий) и олигопептиды (у грамположительных). Множество бактерий действует как многоклеточный организм (это явление называют «чувством кворума»), что способствует сохранению и нарастанию бактериальной популяции.

На формирование кишечного микробиома и риск развития тех или иных заболеваний существенно влияют образ жизни и питание, особенно в перинатальном периоде и раннем детстве. Эти различия закрепляются после 3-летнего возраста. Значительно отличаются видовой состав и функциональные последовательности генов микрофлоры у жителей США, Венесуэлы и африканской страны Малави.

За счет нарушенного формирования микробиома рождение посредством кесарева сечения и искусственное вскармливание повышают риск аллергических заболеваний. Грудное вскармливание обеспечивает ребенка идеальными пребиотиками — олигосахаридами и способствует заселению кишечника ребенка бифидобактериями, проникающими в молоко из кишечника матери. Материнское молоко содержит факторы иммунной защиты (иммуноглобулин А, антимикробные факторы и лейкоциты), а также факторы иммунологической толерантности (в частности, трансформирующий фактор роста-β). Присутствие в окружающей среде тех или иных домашних животных также может влиять на формирование кишечного микробиома ребенка и на его разнообразие и, возможно, способствует развитию иммунологической толерантности [13, 18].

Микробиом представляет собой своеобразный буфер между телом и окружающей средой. Вызывает огромный интерес взаимодействие кишечных бактерий с организмом «хозяина» и их роль в регуляции гомеостаза. Исследования показывают, что такое взаимодействие напоминает кооперацию обычных клеток и может осуществляться за счет рецепторного контакта, паракринных и гуморальных механизмов, а также благодаря фагоцитозу и эндоцитозу.

При фагоцитозе и эндоцитозе может происходить обмен клеточным материалом, в результате которого микробы приобретают антигены и рецепторы «хозяина», что вызывает иммунологическую

толерантность. С другой стороны, клетки «хозяина» могут приобретать антигены бактерий.

Судя по всему, микробиом динамично реагирует на изменения во внешней среде, меняя свой состав и активность, и передает сигналы клеткам «хозяина».

Рецепторный контакт. В условиях сохраненного кишечного барьера лишь небольшая часть бактерий вступает в рецепторный контакт с эпителиоцитами, отростками дендритных клеток, выступающих в просвет, а также с иммуннокомпетентными клетками слизистой оболочки (путем пиноцитоза бактерии проникают через цитоплазму специализированных М-клеток пейеровых бляшек).

Рецепторы клеток «хозяина», воспринимающие сигналы микробиома, достаточно хорошо изучены.

- **Толл-подобные рецепторы (TLR)** распознают характерные структуры микробов и активируют звенья врожденного иммунитета. У человека описано 10 толл-подобных рецепторов. Например, TLR2 связывается с гликолипидами, пептидогликанами бактерий, зимозаном грибов, TLR3 — с двухцепочечной РНК вирусов, TLR4 — с компонентом стенки грамотрицательных бактерий (липополисахаридом). Активация TLR сопровождается развитием воспалительного ответа.

- **Nod-подобные цитоплазматические рецепторы**, так называемые образ-распознающие рецепторы — PRR (от *англ.* pattern-recognition receptors) контактируют с мурамил-дипептидом. Активация Nod-подобных рецепторов ведет к образованию инфламасом — особых белковых комплексов в макрофагах и нейтрофилах, которые приводят к запуску реакций врожденного иммунитета.

При нарушении целостности барьера интенсивность рецепторных взаимодействий нарастает, что приводит к развитию воспаления разной выраженности — от минимальных градаций при *синдроме раздраженного кишечника* (СРК) до интенсивного при язвенном колите и тяжелых инфекциях.

Паракринное и гуморальное взаимодействие бактерий между собой и с клетками «хозяина» осуществляется посредством гормоноподобных веществ (пептидов и моноаминов — аналогов эпидермального фактора роста), инсулина, динопрофинов, цитокинов, норадреналина, серотонина. Бактерии, очевидно, вырабатывают также пептидоподобные молекулы — серотонин-, соматостатин-, холецистокинин-, кортикотропин-релизинг-гормон (эти функции еще недостаточно охарактеризованы).

Как уже указывалось, важную роль играют и малые сигнальные молекулы — N-ацилгомосеринлактоны и олигопептиды. Сходством с норадренергической системой эукариотов обладает сигнальная молекула бактерий аутоиндуктор-3, которая связывается с бактериальным рецептором QseC. Это взаимодействие ведет к нарастанию

активности генов, ответственных за вирулентность бактерий.

«Чувство кворума» в биопленке регулирует активность генов бактерий не только в ответ на сигналы «соседей», но и на сигналы «хозяина». Это регулирует метаболическую активность, подвижность и патогенные свойства бактерий.

Наиболее интересные аспекты современной гастроэнтерологии — это изучение роли кишечной микробиоты в регуляции деятельности *центральной нервной системы* (ЦНС) и общего метаболизма. Кишечная микрофлора взаимодействует с ЦНС посредством иммунных, гуморальных и нервных механизмов; указанная связь является двусторонней. Сходство медиаторов нервной системы человека и сигнальных молекул бактерий как нельзя лучше подчеркивает важность диалога «хозяина» со своим микробиомом. Есть основания полагать, что нарушения в этой цепи играют роль в патогенезе функциональных желудочно-кишечных расстройств и нервно-психических расстройств (аутизма, тревоги, депрессии, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона) [15, 19].

Воздействие со стороны ЦНС на кишечную микробиоту осуществляется посредством автономной нервной системы, которая регулирует моторику, секрецию и иммунную защиту. Расстройства перистальтики изменяют доступ питательных веществ — пребиотиков — к микроорганизмам и внутрипросветный pH. Нарушения мигрирующего моторного комплекса способствует развитию избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Изменение секреции слизи — важного компонента биопленки — также может способствовать изменению состава микрофлоры. Автономная иннервация влияет на взаимодействие макрофагов и мастоцитов с микробами. В условиях стресса усиливается проницаемость кишечного барьера, и антигены вызывают иммунный ответ в слизистой оболочке — активацию глиальных клеток и мастоцитов, гиперпродукцию интерферона- γ , подавление экспрессии белков межклеточных контактов.

При стрессе, сопровождающемся активацией вагуса, наблюдается целый ряд изменений, которые могут существенно повлиять на микробный состав кишечника: повышаются выработка анти-микробных пептидов (α -дефензинов) клетками Панета и секреция катехоламинов, серотонина, динорфинов, цитокинов нейронами, иммунными и enteroхромаффинными клетками. Может происходить выброс медиаторов тучных клеток — триптазы, гистамина, серотонина, кортикотропин-рилизинг-фактора.

Поразителен факт, что эти медиаторы не только влияют на перистальтику и болевую чувствительность, но и регулируют активность генов микроорганизмов. Установлено, что в условиях хирур-

гической травмы норадреналин заметно повышает патогенные свойства *Pseudomonas aeruginosa*, стресс усиливает вирулентность *Campylobacter jejuni*, удлиняет течение инфекционного гастроэнтерита и повышает вероятность развития постинфекционного СРК [21].

В экспериментах на животных показано, что различные типы психологического стресса влияют на состав микрофлоры как у взрослых особей, так и в период новорожденности. При разлучении новорожденных грызунов с матерью отмечается уменьшение содержания лактобацилл, что сопровождается тревогой, повышением риска оппортунистических инфекций и склонностью к ускорению перистальтики.

Перспективно изучение роли головного мозга в регуляции висцеральной чувствительности путем влияния на микробиоту. Большая часть исследований проводилась с образцами кала, тогда как более точные результаты могло бы дать изучение кишечных биопленок.

Воздействие микробов на желудочно-кишечный тракт и ЦНС. Микробиота кишечника способна «управлять» моторикой кишечника наравне с нервной системой. *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus acidophilus* усиливают пропульсивную моторику, *Escherichia* spp. ее угнетают [16].

В лечении запоров эффективность и безопасность показали функциональные продукты питания на основе кисломолочных продуктов с добавлением лечебных микроорганизмов *Bifidobacterium animalis (lactis)* DN-173010 (коммерческое название штамма *ActiRegularis*) [12, 17, 20, 22]. Бифидумбактерии этого штамма достаточно устойчивы к действию кислотного и желчного барьера: большая часть бактерий достигает толстой кишки в неизменном виде, где оказывает умеренное послабляющее действие благодаря повышению моторики.

В рандомизированном слепом исследовании в параллельных группах изучалось влияние молочного продукта, содержащего *Bifidobacterium lactis* DN-173-010, на выраженность вздутия живота на фоне запора с замедленным транзитом. В качестве контроля использовался другой кисломолочный продукт. Продолжительность лечения составила 4 нед. На фоне применения продукта, содержащего *Bifidobacterium lactis* DN-173-010, отмечалось существенное уменьшение доли пациентов, испытывавших «максимальное» ощущение распирания в животе (среднее различие с группой контроля составило -39% , $p=0,02$), а также тенденция к снижению среднего показателя объема живота ($-1,52$ см, $p=0,096$). В этой же группе сократилось время пассажа содержимого от ротовой полости до слепой кишки ($-1,2$ ч, $p=0,049$) и время транзита по толстой кишке ($-12,2$ ч, $p=0,026$). Общая оценка выраженности симптомов

в группе получавших продукт с *Bifidobacterium lactis* DN-173–010 уменьшилась на 0,5 балла ($p=0,032$) [5].

В исследовании Y.X. Yang и соавт. изучалась эффективность кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium lactis* DN-173–010 и йогуртовые штаммы — BIO (R), в лечении запора у 135 женщин, которым рекомендовался прием 100 г исследуемого кисломолочного продукта или 100 г кисломолочного продукта, содержащего убитые бактерии (группа контроля) в течение 2 нед. После первой и второй недель приема продукта в обеих группах существенно возросла частота дефекации, улучшилась консистенция стула. В группе принимавших кисломолочный продукт, содержащий живые *Bifidobacterium lactis* DN-173–010, эффект был достоверно более выраженным [28].

Короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, ацетат и др.) и хемоаттрактанты, вырабатываемые бактериями, влияют на нейроны кишечника. Изменения состава микробиоты ведут к нарушениям моторики и секреции — запору или диарее; в свою очередь, это сказывается на составе микрофлоры за счет изменения доставки питательной среды и pH [1].

Сигнальная молекула — аутоиндуктор 3 связывается с $\alpha 2$ -адренорецепторами на щеточной каемке энтероцитов [25, 26]. Стимуляция $\alpha 2$ -рецепторов ведет к подавлению секреции; вероятно, это играет роль в патогенезе СРК.

Влияние бактерий на моторику и секрецию на местном уровне исследовано достаточно хорошо, воздействие же на нервную систему «на расстоянии» изучено слабо. В условиях повышенной проницаемости сигнальные молекулы бактерий могут вступать во взаимодействие с афферентными нервными окончаниями или клетками-посредниками, роль которых играют энтерохромаффинные клетки.

О влиянии микрофлоры «на расстоянии» на сигнальные процессы в ЦНС и аффективное поведение свидетельствуют результаты исследований на грызунах [6, 8]. Доказана роль микрофлоры в нейропластических процессах в центрах ЦНС, контролирующих эмоции и стрессовые реакции [9]. Применение специфических штаммов кишечных бактерий при экспериментальном колите может оказывать анксиолитический эффект [7]. Согласно данным недавнего исследования, употребление здоровыми женщинами кисломолочного продукта с пробиотиком изменяет активность областей головного мозга, контролирующих эмоции и висцеральную и соматическую чувствительность. Это первая работа, в которой показано, что через действие на микробиом можно изменять функции головного мозга [23].

В моделях на животных установлено, что в отсутствие нормальной кишечной микрофлоры

обмен серотонина в ЦНС нарушается, и это носит практически необратимый характер. Такие открытия весьма актуальны в связи с нарастающей распространенностью аутизма, патогенез которого также связывают с нарушенным обменом серотонина. У больных аутизмом выявлено повышенное содержание *Bacteroides* и снижение концентрации *Firmicutes*, уменьшение количества бифидобактерий [10].

Микрофлора и метаболический синдром. Проявления метаболического синдрома связывают с системным воспалением низких градаций. Роль микрофлоры в происхождении ожирения может сводиться как минимум к двум аспектам:

- дополнительному извлечению энергии из неперевариваемой части пищи (внесение до 10% дополнительных калорий с поступающими в кровь короткоцепочечными жирными кислотами и повышенный синтез триглицеридов в печени);

- поддержанию системной воспалительной реакции за счет повышенного поступления липополисахарида бактерий — эндотоксинемии.

Кроме того, определенные микробы могут подавлять экспрессию в кишечном содержимом белка адиноцитов, индуцируемого голоданием (Fiaf), который проявляет свойства ингибитора липопротеинлипазы. Недостаток этого белка влечет повышение активности липопротеинлипазы адипоцитов и отложение выделяющихся из печени триглицеридов в жировой ткани. Начало активному изучению роли микрофлоры в патогенезе метаболического синдрома было положено экспериментом на мышах, в котором продемонстрировано, что ожирение ассоциировано с повышенным содержанием микробов группы *Firmicutes* и уменьшением уровня *Bacteroides* [14].

Результаты многих исследований указывают, что для лиц с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа характерны глубокие изменения состава кишечной микрофлоры, в частности уменьшение содержания видов, активно вырабатывающих бутират, — *Roseburia intestinalis* и *Faecalibacterium prausnitzii*. По всей вероятности, бутират обладает противодиабетическим действием [24]. Низкая вариабельность состава микрофлоры рассматривается как возможный предиктор отсутствия эффекта от лечения ожирения диетой.

Исследования, которые продолжаются в данном направлении, преследуют цель поиска мишеней для коррекции обменных процессов, одной из потенциальных лечебных стратегий служит применение *Akkermansia muciniphila*, проявляющей антидиабетический эффект. Назначение пребиотиков грызунам с генетически детерминированным ожирением и сахарным диабетом способствует уменьшению *Firmicutes* и увеличению *Bacteroides*; отмечено повышение чувствительности к инсулину, лептину и изменение активности энтероэндокринных клеток [11].

Изучается характер изменения микробиоты при трофологической недостаточности, воспалительных заболеваниях кишечника, аллергических болезнях. Заслуживает внимания такой метод лечения, как трансплантация фекальной микрофлоры от здорового донора. Этот метод особенно рекомендовал себя в лечении рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile*. Последние рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов допускают проведение трансплантации фекальной микрофлоры после третьего рецидива *Clostridium difficile* в случае неэффективности ванкомицина [22].

Проявляется интерес к трансплантации микрофлоры при других болезнях. Полагают, что в некоторых ситуациях эта мера позволит избежать назначения лекарственных средств. При

трансплантации кала от здоровых доноров пациентам с метаболическим синдромом выявлено повышение чувствительности периферических тканей к инсулину и увеличение видового разнообразия микробиоты [6, 27]. Ограниченность применения метода трансплантации объясняется недостаточной отработанной процедурой скрининга доноров и слабой изученностью самого метода.

Сегодня накоплен солидный фактический материал, свидетельствующий о несомненном влиянии кишечного микробиома на иммунитет и барьерные функции кишечника, пищеварение, обмен веществ, системное воспаление. Можно с полным правом утверждать, что микробиом «ведет диалог» со всем организмом и посылает нам сигналы, которые еще предстоит расшифровать.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-Медиа 2002:58-63.
1. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A. Syndrome of diarrhea. M.: GEOTAR-Media 2002:58-63.
2. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(5): 5-9.
2. Kuchumova S.Yu., Poluyektova Ye.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Physiological role of intestinal microflora. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(5):5-9.
3. Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шифрин О.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(3):89-97.
3. Poluyektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Shifrin O.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Pathogenic role of intestinal microflora changes in patients with irritable bowel syndrome and treatment options. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(3):89-97.
4. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(5):85-91.
4. Poluyektova Ye.A., Lyashenko O.S., Shifrin O.S., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. The modern methods of human gut microflora studying. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(5):85-91.
5. Agrawal A., Houghton L.A., Morris J., Reilly B., Guyonnet D., Goupil Feuillerat N., et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29(1):104-14.
6. Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J., et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. Gastroenterology 2011; 141(2):599-609.
7. Bercik P., Park A.J., Sinclair D. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. Neurogastroenterol Motil 2011; 23(12):1132-9.
8. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci 2012; 13(10):701-12.
9. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(7):3047-52.
10. Dore O., Simren M., Butt L., Guarner F. Hot topics in gut microbiota. United European Gastroenterol J 2013; 1(5):311-8.
11. Everard A., Lazarevic V., Derrien M., Girard M., Muccioli G.G., Neyrinck A.M., et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. Diabetes 2011; 60(11):2775-86.
12. Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P., Picard C., Mouret M., Mercier C.H., Matuchansky C. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26(3):475-86.
13. Konya T., Koster B., Maughan H., Escobar M., Azad M.B., Guttman D.S., et al. Associations between bacterial communities of house dust and infant gut. Environ Res 2014; 131:25-30.
14. Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(31):11070-5.
15. Mayer E.A., Tillisch K. The Brain-gut axis in abdominal pain syndromes. Ann Rev Med 2011; 62:381-96.
16. Mazmanian S.K., Round J.L., Kasper D.L. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. Nature 2008; 453:620-5.
17. Meance S., Cayuela C., Raimondi A., Turchet P., Lucas C., Antoineet J.-M. Recent advance in the use of functional foods: Effect of the commercial fermented milk with *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 and yogurt strains on gut transit time in the elderly. Microb Ecology Health Dis 2003; 15:15-22.
18. Olivares M., Albrecht S., De Palma G., Ferrer M.D., Castillejo G., Schols H.A., Sanz Y. Human milk composition differs in healthy mothers and mothers with celiac disease. Eur J Nutr 2014. Интернет-страница <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
19. Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6(5):306-14.
20. Rochet V., Rigottier-Gois L., Ledaire A., Andrieux C., Sutren M., Rabot S., et al. Survival of *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 in the Faecal Microbiota after Administration in Lyophilised Form or in Fermented Product – A randomised study in healthy adults. J Mol Microbiol Biotechnol 2008; 14(1-3):128-36.

21. *Spiller R., Lam C.* An Update on post-infectious irritable bowel syndrome: Role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18(3):258-68.
22. *Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H., et al.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(4):478-98.
23. *Tabbers M.M., Chmielewska A., Roseboom M.G., Boudet C., Perrin C., Szajewska H., Benninga M.A.* Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on constipation in childhood: a multicentre randomised controlled trial (NTRTC:1571). *BMC Pediatr* 2009; 9:22.
24. *Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L.* Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144(7):1394-401.
25. *Tilg H., Moschen A.R.* Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014; 63(9):1513-21.
26. *Valet P., Senard J.M., Devedjian J.C., Planat V., Salomon R., Voisin T., et al.* Characterization and distribution of alpha 2-adrenergic receptors in the human intestinal mucosa. *J Clin Invest* 1993; 91:2049-55.
27. *Vrieze A., van Nood E., Holleman F., Salojärvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F., et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143(4):913-6.
28. *Yang Y.X., He M., Hu G., Wei J., Pages P., Yang X.H., Bourdu-Naturel S.* Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol* 2008; 14(40):6237-43.

РЖГГК № 6 2014

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами

В. Т. Ивашкин¹, А. А. Шептулин¹, И. В. Маев², Е. К. Баранская¹,
А. С. Трухманов¹, Т. Л. Лапина¹

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

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Russian gastroenterological association clinical guidelines on diagnostics and treatment of NSAIDs-associated erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum

V. T. Ivashkin¹, A. A. Sheptulin¹, I. V. Mayev², Ye. K. Baranskaya¹,
A. S. Trukhmanov¹, T. L. Lapina¹

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

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Sheptulin Arkady A — MD, PhD, professor, 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 street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Предлагаемые рекомендации ставят своей целью ознакомление практикующих врачей с современными подходами к диагностике, лечению и профилактике эрозивно-язвенных поражений желудка, вызванных приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП).

Актуальность проблемы эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с применением НПВП (НПВП-ассоциированная гастропатия), обуславливается, в первую очередь, тем, что прием препаратов этой группы чрезвычайно распространен среди населения. В Великобритании, например, ежегодно регистрируется более 24 млн назначений препаратов данной группы [8]. Около 70% лиц старше 65 лет в США принимают НПВП хотя бы 1 раз в неделю, 34% — ежедневно [7]. Объем ежегодных продаж указанных лекарственных средств в США достигает 6 млрд долларов [21]. При этом, поскольку НПВП относятся к безрецептурным препаратам, многие больные принимают их без предварительной консультации с лечащим врачом.

Следствием такого бесконтрольного приема оказывается высокая частота возникновения гастродуоденальных язв и эрозий, которая в таких случаях увеличивается в 5 раз [9]. Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки развиваются у 50% больных, принимающих НПВП, гастродуоденальные язвы — у 25% пациентов. Эти поражения часто характеризуются бессимптомным течением, склонностью к развитию осложнений (кровотечений, перфораций).

Опасность желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих НПВП, возрастает в 3–5 раз, прободений язв — в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта, — в 8 раз. До 40–50% всех случаев острых желудочно-кишечных кровотечений бывают обусловлены приемом НПВП. Анализ публикаций показал, что за 10 лет (с 1997 по 2008 г.) смертность от кровотечений и перфораций при язвенной болезни снизилась с 11,6 до 7,4%, но у больных, получавших аспирин и НПВП, этот показатель возрос с 14,7 до 20,9% [18].

В Великобритании от данных осложнений умирают 2000 больных в год, а в США прием этих препаратов является ежегодно причиной 100 000 госпитализаций и 16 000 случаев смерти [8, 10]. Все это делает необходимым разработку эффективных методов лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений, связанных с приемом НПВП.

Патогенез НПВП-гастропатии

Механизмы развития НПВП-ассоциированных эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной

кишки многообразны. Было установлено, что НПВП ингибируют активность фермента *циклооксигеназы* (ЦОГ), имеющего два изомера — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Угнетение активности ЦОГ-1 вызывает нарушение синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, в то время как подавление активности изомера ЦОГ-2 определяет противовоспалительный эффект данных препаратов. Кроме того, ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов ведет к нарушению их функции, что служит одним из факторов, способствующих высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений [20].

Хорошо изучены и другие механизмы ulcerогенного действия НПВП. Большинство этих средств являются слабыми кислотами, способными оказывать прямое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Прием НПВП приводит также к снижению кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшению выработки желудочной слизи и бикарбонатов, стимуляции секреции соляной кислоты и продукции пепсиногена, усилению апоптоза и десквамации эпителиальных клеток, изменениям гастродуоденальной моторики, повышению образования свободных радикалов, фактора некроза опухолей, увеличению хемотаксиса нейтрофилов.

Факторы риска возникновения НПВП-гастропатии

Установлены факторы риска, предрасполагающие к развитию НПВП-гастропатии. К ним прежде всего относится *пожилой возраст* больных. Так, если в целом (без учета возраста) относительный риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих НПВП, составляет 3,7, то у пожилых больных он увеличивается до 13,2 [8, 14]. Повышенный риск развития НПВП-гастропатии у лиц пожилого возраста может быть связан с большей выраженностью основного заболевания, по поводу которого назначаются НПВП, с наличием сопутствующей патологии, повышающей вероятность возникновения осложнений лекарственной терапии, одновременным приемом других препаратов, усиливающих неблагоприятное влияние НПВП на желудочно-кишечный тракт.

Существенным фактором риска служат *предшествующие и сопутствующие заболевания*. Наличие в анамнезе язвенной болезни повышает риск развития НПВП-гастропатии в 4 раза, а при сочетании анамнестических язвенных поражений и пожилого возраста больных этот риск увеличивается в 17 раз. Другими заболеваниями, при которых вероятность развития НПВП-гастропатии возрастает, являются гастроэзофагеальная реф-

люксовая болезнь, стриктуры пищевода, системная склеродермия с поражением пищевода и желудка, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы [17].

Риск возникновения НПВП-гастропатии зависит также от *дозы лекарственного препарата и продолжительности лечения*. Так, у больных в возрасте старше 60 лет при назначении доз, превышающих стандартные в 1,5 раза, риск развития НПВП-гастропатии возрастает в 2,8 раза, а при тройном превышении стандартных доз он увеличивается уже в 8 раз. В то же время было показано, что эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки могут возникать даже при лечении небольшими дозами ацетилсалициловой кислоты (150–300 мг в сутки), назначаемыми с целью профилактики тромбозов при ишемической болезни сердца [7]. Наибольший риск возникновения рассматриваемой патологии отмечается в период с 30-го по 50-й день приема препаратов, но при назначении индометацина максимальный риск смещается к 7–14-му дню [12, 13].

Опасность развития гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений возрастает *при приеме НПВП перед едой*, а также *у курящих лиц и лиц, злоупотребляющих алкоголем*. Риск возникновения НПВП-гастропатии связывали прежде и с формой принимаемого препарата, а также способом его введения. При этом полагали, что совершенствование лекарственной формы (например, создание быстрорастворимых форм аспирина, аспирина с энтеральным покрытием) или изменение способа введения препарата будет способствовать снижению вероятности желудочно-кишечных осложнений. Однако оказалось, что достаточно высокий риск развития НПВП-гастропатии сохраняется и при парентеральном введении НПВП, а также при применении быстрорастворимых форм аспирина и аспирина с энтеральным покрытием [15].

Риск подобных осложнений может повышаться *при одновременном с НПВП применении других лекарственных препаратов*, в первую очередь антикоагулянтов (например, варфарина), метаболизм которых при сочетанном приеме с НПВП, ингибирующими активность ферментов системы цитохрома Р-450 в печени, замедляется. Потенцировать неблагоприятное действие НПВП на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки могут также кортикостероиды (в частности, прием преднизолона в дозе свыше 10 мг в сутки более 3 мес), алендронат, хлорид калия.

Имеет значение и то, *какой именно препарат* был выбран для лечения. Так, относительный риск возникновения НПВП-гастропатии при приеме ибупрофена составляет 1,19, пироксикама — 1,66, диклофенака — 1,73, напроксена —

1,83 [13]. Выраженное ulcerогенное действие оказывают также индометацин и кетопрофен.

С целью снижения риска возникновения НПВП-гастропатии большие усилия были направлены на создание препаратов, которые обладали бы селективным ингибирующим действием на ЦОГ-2 и не влияли бы на активность ЦОГ-1. Всемирная организация здравоохранения определила эти препараты (коксибы) как новый подкласс селективных НПВП [8]. Исследования VIGOR (Vioxx [rofecoxib] in Gastrointestinal Outcomes Research) и CLASS (Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study) подтвердили снижение частоты возникновения НПВП-гастропатии при приеме рофекоксиба и целекоксиба [3, 16].

В 2004 г. рофекоксиб был отозван с фармацевтического рынка из-за доказанного повышения частоты инфаркта миокарда у больных, получавших данный препарат с целью профилактики рецидива колоректального рака. В настоящее время признано нежелательным назначение коксибов пожилым больным с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений [6].

Известны и другие селективные ингибиторы ЦОГ-2, не относящиеся к коксибам. В их число входят мелоксикам, этодолак, нимесулид, а также НПВП, содержащие оксид азота. Было выявлено, в частности, что при приеме мелоксикама поражения желудка и двенадцатиперстной кишки встречаются реже, чем при приеме пироксикама и напроксена [5]. Селективность нимесулида в отношении ЦОГ-2, сравнимая с таковой у целекоксиба и мелоксикама, была подтверждена в исследованиях, проведенных в условиях *in vitro* и *in vivo*.

В нескольких работах было отмечено, что этодолак не подавляет активность ЦОГ-1 и, таким образом, не нарушает синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка. Частота возникновения гастродуоденальных язв при приеме этодолака оказывается ниже, чем при приеме напроксена, пироксикама и ибупрофена.

Донаторы оксида азота, участвующие в реализации механизмов защитного действия простагландинов, обладают потенциальной способностью уменьшать неблагоприятное действие НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В перспективе это дает основание надеяться на создание препаратов, обогащенных оксидом азота (NO-НПВП), которые будут более безопасными, чем традиционные лекарственные средства этой группы [22].

Возможная *роль Helicobacter pylori* в развитии НПВП гастропатии длительное время трактовалась неоднозначно. Высказывались мнения как о неблагоприятном влиянии *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатии, так и, наоборот, о протективном значении данной инфекции, способствующей более быстрому заживлению эрозивно-язвенных

поражений, ассоциированных с НПВП. Согласно рекомендациям последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* «Маастрихт-4» (Флоренция, 2010), инфекция *H. pylori* рассматривается как независимый фактор риска развития гастродуоденальных язв и их осложнений при приеме НПВП [11].

Лечение и профилактика НПВП-гастропатии

Для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений при приеме НПВП в настоящее время применяются препараты трех групп: синтетические аналоги простагландина E_1 , блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и *ингибиторы протонной помпы* (ИПП). В ходе рандомизированных многоцентровых исследований (SCUR, ORPULENT, ASTRONAUT, OMNIUM), имевших целью сравнительную оценку результатов применения названных препаратов для лечения и профилактики эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих НПВП, был сделан вывод, что наиболее эффективными среди упомянутых групп лекарственных средств являются ИПП.

Оценка эффективности различных методов лечения и профилактики НПВП-гастропатии будет дана ниже с позиций медицины, основанной на доказательствах: *уровень А* (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение; *уровню В* (средний) присуща умеренная доказательная база и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения; *уровень С* (низкий) отличается слабой доказательной базой и дальнейшие исследования могут изменить принятое мнение. Кроме того, используется цифровая шкала уровня исследований: *уровень 1* — вывод основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований, *уровень 2* — вывод основан на результатах когортных исследований, а также исследований «случай–контроль», *уровень 3* — мнение экспертов, базирующееся на собственных клинических наблюдениях.

Лечение НПВП-гастропатии

Алгоритм лечения НПВП-ассоциированной гастропатии предполагает прежде всего решение вопроса о возможности отмены аспирина и других неселективных НПВП и замене их другими анальгетиками (ацетаминофеном) или селективными ингибиторами ЦОГ-2. Если таковая возможность имеется, то после перевода больных на прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 назначаются (сроком на 4–8 нед) ИПП в стандартных или (при осложненном течении эрозий

и язв) двойных дозах. H_2 -блокаторы и мизопростол в этих случаях менее эффективны, чем ИПП (уровень доказательности 1А).

При невозможности отмены аспирина и неселективных НПВП лечение гастродуоденальных эрозивно-язвенных поражений осуществляется на фоне их продолжающегося приема.

После достижения заживления язвы назначается постоянная поддерживающая терапия стандартными (или двойными) дозами ИПП [8, 18]. При применении ИПП, метаболизирующихся системой цитохрома Р-450, могут остро вставать вопросы конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизм которых также осуществляется с помощью указанной системы. Среди всех ИПП самое низкое сродство к системе цитохрома Р-450 проявляют пантопразол и рабепразол, основной метаболизм которых происходит без участия данной ферментной системы.

Повысить эффективность курсового лечения НПВП-ассоциированных гастродуоденальных язв можно при приеме в течение 4 нед комбинации стандартных доз ИПП и висмута трикалия дицитрата [1].

В случае обнаружения у больных инфекции *H. pylori* (при применении быстрого уреазного теста, дыхательного уреазного теста, морфологического метода, определении антигена *H. pylori* в кале с помощью серологического метода) проводится эрадикационная терапия.

Поскольку показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не превышают 10%, *схемой первой линии* является стандартная тройная терапия, включающая ИПП в стандартной дозе (омепразол 20 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, эзомепразол 40 мг) 2 раза в сутки, кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). Согласно рекомендациям согласительного совещания «Маастрихт-4», максимальный эффект эрадикации наблюдается в случаях применения ИПП последних поколений, например эзомепразола и рабепразола. В настоящее время разработаны меры, которые позволяют повысить эффективность стандартной тройной терапии:

- назначение дважды в день повышенной дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной);
- увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней;
- добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки;
- добавление к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii* (энтерол по 250 мг 2 раза в сутки);
- подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств.

Вариантом эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости пенициллина) может быть классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней.

Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом применяется также в качестве основной схемы **терапии второй линии** при неэффективности стандартной тройной терапии. Другой схемой второй линии служит эрадикационная схема, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки). Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по взвешенным показаниям.

Как альтернативные схемы первой линии предложены также последовательная терапия и квадротерапия без препаратов висмута. При последовательной терапии больной получает первые 5 дней ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в сочетании с амоксициллином (по 1000 мг 2 раза в сутки), а в последующие 5 дней — ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки) в комбинации с кларитромицином (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазолом (по 500 мг 2 раза в сутки). Квадротерапия без препаратов висмута включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (по 500 мг 2 раза в сутки). Оба альтернативных варианта эрадикационной терапии применяются и в случаях устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину, однако в России эффективность этих схем нуждается в проведении собственных исследований.

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [2].

Профилактика НПВП-гастропатии

Алгоритм профилактики НПВП-ассоциированной гастропатии зависит от риска возникновения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больного, получающего НПВП [4, 8, 19].

При **низком риске** (отсутствии у больных факторов риска возникновения НПВП-гастропатии) профилактические мероприятия сводятся к назначению наименее ulcerогенных неселективных НПВП (например, ибупрофена), причем, по возможности, не в полной (2,4 г в сутки), а в минимально эффективной суточной дозе.

При **среднем (умеренном) риске** (наличии у больного 1–2 факторов риска) к перечисленным выше мерам добавляют антисекреторные препараты или мизопростол, либо прибегают к назначению селективных ЦОГ-2 (уровень доказательности 1). При этом применение ИПП признано более предпочтительным, чем назначение H_2 -блокаторов. Поскольку прием мизопростола в полной дозе (800 мкг) нередко сопровождается появлением диареи, то его дозу целесообразно снизить до 600 мкг в сутки.

При **высоком риске развития НПВП-гастропатии** (наличии большого числа факторов риска, одновременном приеме аспирина, антикоагулянтов или кортикостероидов) назначают ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ингибиторами протонной помпы или мизопростолом (уровень доказательности 1А).

При **очень высоком риске возникновения НПВП-гастропатии** (наличии многих факторов риска и анамнестических осложнений язвенных поражений) следует избегать назначения НПВП или отдавать предпочтение применению селективных ЦОГ-2 в комбинации с ИПП и/или мизопростолом (уровень доказательности 3) [4, 19].

Во всех случаях перед назначением НПВП проводится обследование больных на наличие инфекции *H. pylori* и — при ее обнаружении — эрадикационная терапия.

Заключение

Таким образом, адекватная оценка факторов риска НПВП-ассоциированной гастропатии, правильный выбор оптимального для данного больного лекарственного препарата этой группы, создание в необходимых случаях «прикрытия» в виде назначения ИПП или мизопростола позволяют снизить риск возникновения таких поражений и предотвратить развитие серьезных осложнений.

Список литературы

1. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонного насоса и висмута трикалия дицитрата. Тер арх 2009; 6:62-7.
2. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых (Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и др.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9.

2. Russian gastroenterological association guidelines on diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults (*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A.*, etc.). Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):87-9.
3. *Bombardier C., Laine L., Reicin A.*, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000; 343:1520-8.
4. *Chan F.K., Graham D.Y.* Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:1051-61.
5. *Chan F.K., To K.F., Wu J.C.Y.*, et al. A randomized double-blind trial to evaluate the gastroduodenal safety of oral meloxicam 7.5 mg once daily compared with oral piroxicam 20 mg once daily over a period of four weeks in patients with osteoarthritis of the knee [Abstract]. Gut 2004; 53(suppl. 6):119.
6. *Dajani E.Z., Islam K.* Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in man. J Physiol Pharmacol 2008; 59 (suppl. 2):117-33.
7. *Deepak L.B., Scheiman J., Abraham N.S.*, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. Circulation 2008; 118:1894-909.
8. *Hawkey C.I., Wight N.J.* NSAIDs and gastrointestinal complications. LSC Life Science Communications. London, 2001:1-56.
9. *Lanas A.* A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. Rheumatology 2010; 49(suppl. 2):3-10.
10. *Laponte J.-R., Ibanes L., Vidal X.*, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. Drug Saf 2004; 27:411-20.
11. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.*, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV Florence Consensus report. Gut 2012; 61:646-64.
12. *McCarthy D.M.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs: reducing the risks to the gastrointestinal drug. Clin Perspect Gastroenterol 1999; 2:219-26.
13. *Richy F., Bruvère O., Ethgen O.*, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. Ann Rheum Dis 2004; 63:759-66.
14. *Roth S.H.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. Clin Interv Aging 2011; 6:125-31.
15. *Silverstein F.E.* Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs. The development of misoprostol – from hypothesis to clinical practice. Dig Dis Sci 1998; 43:447-58.
16. *Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L.*, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled study. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284:1247-55.
17. *Spechler S.J.* Peptic ulcer and its complications. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo 2002; 1:747-81.
18. *Straube S., Tramer M.R., Moore M.A.* Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAIDs use. BMC Gastroenterology 2009; 9:41 doi:10.1186/1471-230X-9-41
19. *Targownik L.E., Thomson P.A.* Gastroprotective strategies among NSAID users. Guidelines for appropriate use in chronic illness. Can Pharm Physician 2006; 52:1100-05.
20. *Vane J.R., Botting R.M.* Mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998; 104(3A):2-8.
21. *Wallace J.L.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastropathy: the second hundred years. Gastroenterology 1997; 112:1000-16.
22. *Wilder-Smith C.H., Robert J., Schindler D.* Upper gastrointestinal tract mucosal injury by AZD3582. A COX-inhibiting nitric oxide donor and naproxen: a randomized, double-blind, crossover study in healthy subjects [Abstract]. Gut 2004; 53(suppl. 6):36.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

М. Д. Михайлова — Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: сравнительная эффективность немедикаментозного и медикаментозного методов лечения.

M. D. Mikhailova — Gastroesophageal reflux disease: comparative efficacy of non-pharmacological and pharmacological treatments.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и обоснование преимуществ использования немедикаментозного и медикаментозного методов лечения больных *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ).

Было проведено целенаправленное обследование 102 больных ГЭРБ. Группу наблюдения составили 52 больных ГЭРБ, которые в условиях специализированного гастроэнтерологического отделения получали монотерапию СМТ-фореза хлоридного йодбромного рассола (СМТ — синусоидальные модулированные токи). Курсовое лечение осуществлялось на фоне диеты № 1 по М.И. Певзнеру. СМТ-форез проводился по следующей методике. Положительный электрод аппарата «Амплипульс-4» вместе с прокладкой площадью 200 см², смоченной подогретым рассолом (38 °С), накладывали на эпигастральную область, отрицательный электрод с прокладкой площадью 200 см², смоченной рассолом — на область грудного отдела позвоночника Th7 — Th10. Прокладки с рассолом оставались на коже еще 10–30 мин после окончания процедуры в зависимости от ее переносимости. Использовались I и IV роды работ (по 5 мин на каждый род работы) в выпрямленном режиме с продолжительностью посылок тока 2–3 секунды, с частотой модуляции 100 Гц и глубиной модуляции 25–50%. На курс лечения 10 процедур.

Группу сравнения составили 50 пациентов, которые на фоне лечебной диеты получали медикаментозную терапию — блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, прокинетики и антациды.

В рамках научно-исследовательской работы всем больным из групп наблюдения и сравнения проводились общеклинические обследования, включая сбор жалоб, анамнеза, объективных данных. Кроме того, использовали специальные методы исследования.

Для оценки кислотообразующей функции желудка применялся метод интрагастральной рН-метрии.

Исследование моторно-эвакуаторной функции желудка выполнялось на электрогастрографе ЭГС-4М с двумя электродами. Запись осуществлялась утром натощак в течение 15 мин. В зависимости от частоты регистрации сократительных циклов были выделены три типа моторно-эвакуаторной деятельности желудка: нормогастрия (2–4 цикла в минуту), тахигастрия (более 4 циклов в минуту) и брадигастрия (менее 2 циклов в минуту).

Количественное определение гастрина и циклических нуклеотидов в сыворотке крови проводилось с применением стандартных наборов зарубежных фирм: гастрин — с помощью набора «Biohit diagnostics» (Финляндия), циклических нуклеотидов — наборами «Assey Desighs» (США). Концентрация гастрин, циклического аденозин 3'5'-монофосфата (цАМФ), циклического гуанозин 3'5'-монофосфата (цГМФ) выражалась в пмоль/л. Для определения *H. pylori* применялся непрямой иммуноферментный анализ, антител к *H. pylori* — тест-система «Хелико-Бест-антитела» ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Определялись суммарные антитела (IgM, IgG, IgA) к антигену CagA *H. pylori* в сыворотке крови. Результаты исследований представлены в международных единицах СИ.

У обследуемых обеих групп оценивались показатели тревоги и депрессии по шкале HADS до лечения и после него.

Для оценки состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки проводилась эзофагогастродуоденоскопия фиброскопом «Olympus» (Япония). В работе использовалась эндоскопическая классификация ГЭРБ по Savary–Miller, согласно которой выделяют 5 степеней тяжести заболевания. Для оценки состояния *слизистой оболочки желудка* (СОЖ)

больным в динамике проводилась прицельная биопсия: брали по 1–2 кусочка со средней трети передней и задней стенок желудка и по 1–2 кусочка из антрального отдела. Биоптаты фиксировали 10% нейтральным формалином, обезживали в этиловом спирте и заливали в парафин. Депарафинизированные серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция) и толуидиновым синим.

Экономические аспекты предложенных методов лечения оценивали в соответствии с Приказом № 163 МЗ РФ от 27.05.02. об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования, общие положения». Расчет стоимости оказания конкретной медицинской услуги проводился согласно «Инструкции по расчету стоимости медицинских услуг» № 01-23/4-10, утвержденной МЗ РФ 10.11.99.

По результатам исследования, апробированный немедикаментозный метод является достаточно эффективным в лечении ГЭРБ, улучшающим ближайшие и отдаленные результаты терапии и сопоставимым с медикаментозным лечением по клинической эффективности. Курсовой СМТ-форез лечебного рассола приводит к купированию изжоги у 86,0%, отрыжки — у 47,7% и болевого синдрома — у 82,0% больных. Лекарственная терапия купирует изжогу в 82,0% случаев, отрыжку — в 62,8% и болевой синдром — в 72,9%. В процессе терапии уменьшается степень тревожности у пациентов обеих групп. Достигнутый эффект немедикаментозного лечения сохраняется до 6 мес.

Фармакотерапия существенно влияет на кислотопродуцирующую функцию желудка, а курсовое применение амплипульсфореза устраняет

моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, как и медикаментозная терапия. Положительная эндоскопическая динамика отмечена у 86,6% пациентов. Выявлено тонизирующее действие как СМТ-фореза хлоридного йодбромного рассола на кардиальный жом, так и медикаментозной терапии. Недостаточность кардии в группах наблюдения и сравнения купировалась соответственно в 38,5 и в 47,1%. Благоприятное воздействие терапии на морфологическую картину СОЖ с уменьшением в ней признаков воспаления, эпителизацией острых и хронических эрозий отмечалось в 37,5 и 70%.

Предложенный метод лечения способствует увеличению синтеза циклических нуклеотидов (в особенности цАМФ), что указывает на улучшение процессов регенерации.

Апробированная схема немедикаментозной терапии при ГЭРБ показала достоверную экономическую эффективность по сравнению со стандартным медикаментозным лечением.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **А.М. Корепанов**.

Дата защиты: 30.03.2012 на заседании диссертационного совета Д 208.029.01 при ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Информацию подготовила кандидат медицинских наук, доцент **Е.Г. Лебедева**

Перечень статей, опубликованных в 2014 г.

От редакции

- К юбилею Владимира Трофимовича
Ивашкина 2,4
- Памяти профессора С. А. Чернякевич..... 5,100

Лекции и обзоры

- Дубровина Г. М., Ботвиньев О. К.,
Колотилина А. И. — Сочетание синдрома
Жильбера с заболеваниями желудочно-
кишечного тракта..... 3,13

- Евсютина Ю. В., Сторонова О. А.,
Трухманов А. С., Ивашкин В. Т. — Ахалазия
кардии: современные представления об
этиологии, патогенезе, клинической
картине и диагностике 6,4

- Евсютина Ю. В., Трухманов А. С. — Новый
взгляд на проблему гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению
ингибиторами протонной помпы..... 5,4

- Кайбышева В. О., Трухманов А. С.,
Ивашкин В. Т. — Обсуждение проблемы
гастроэзофагеальной рефлюксной
болезни в материалах Всемирного
гастроэнтерологического конгресса
(Шанхай, 2013) 3,22

- Коротько Г. Ф. — Секреция поджелудочной
железы: от Павловских начал к настоящему
(К 110-летию присуждения И. П. Павлову
Нобелевской премии) 3,4

- Кучерявый Ю. А., Черёмушкин С. В.,
Маевская Е. А., Сутугина Е. А. — Взаимосвязь
синдромов раздраженного кишечника
и избыточного бактериального роста:
есть ли она? 2,5

- Лемешко З. А. — Современная лучевая
диагностика в гастроэнтерологии
(По материалам 19-й Российской
гастроэнтерологической недели) 2,15

- Осадчук М. А., Осадчук А. М., Сибряев А. А. —
H. pylori-негативная язвенная болезнь:
современное состояние проблемы 1,4

- Шептулин А. А. — Современные подходы
к лечению функциональной диспепсии 6,13

- Эрдес С. И., Полищук А. Р. — Оптимизация
диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной
болезни у детей 4,4

Оригинальные исследования

- Алексеечкина О. А., [Дубров Э. Я],
Косолапов Д. А., Абучина В. М. —
Ультразвуковая диагностика травматического
панкреатита при сочетанной травме..... 2,31

- Анисимова Е. В., Козлова И. В.,
Волков С. В. — Хронический холецистит
у пациентов с различным трофологическим
статусом: механизмы возникновения
и особенности течения 3,36

- Будзинский С. А., Шаповальянц С. Г.,
Федоров Е. Д., Мыльников А. Г.,
Бахтиозина Д. В. — Современные
возможности эндоскопического ретроградного
протезирования желчных протоков
в разрешении механической желтухи
при злокачественных опухолях органов
панкреатобилиарной зоны 5,11

- Дворяковская Г. М., Симонова О. И.,
Ивлева С. А., Дворяковский И. В.,
Сурков А. Н., Горбунова М. О.,
Смирнов И. Е. — Количественная ультра-
звуковая оценка фиброза печени у детей
с муковисцидозом 2,36

- Кононов А. В., Мозговой С. И.,
Рыбкина Л. Б., Бунова С. С.,
Шиманская А. Г. — Оценка цитопротективного
влияния висмута трикалия дицитрата
на слизистую оболочку желудка при
эрадикации *H. pylori* и пролонгированном
приеме препарата 6,21

- Крапивная О.В.* — Влияние биофидбэк-терапии на клиническую симптоматику, качество жизни и сенсомоторную функцию аноректальной области у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с рефрактерным запором 1,16
- Лемешко З.А., Борсуков А.В., Мамошин А.В., Морозова Т.Г.* — Индуцированный патоморфоз и особенности проявления остаточных очагов поражения в паренхиматозных внутренних органах человека после малоинвазивного воздействия 2,22
- Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Коньков М.Ю., Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т.* — Морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита 1,10
- Михайлузов С.В., Моисеенкова Е.В., Мисроков М.М.* — Особенности течения панкреонекроза на фоне камня большого сосочка двенадцатиперстной кишки 6,29
- Шановальниц С.Г., Чернякевич С.А., Михалев А.И., Бабокова И.В., Сторожук Г.Н., Маят Е.К., Чернякевич П.Л.* — Эффективность рабепразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива после эндоскопического гемостаза 3,28
- Гепатология**
- Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Бессонова Е.Н., Бакулин И.Г., Исаков В.А., Жданов К.В., Маевская М.В., Нурмухамедова Е.А., Бурневич Э.З., Чесноков Е.В., Пасечников В.Д., Hill A., Lonjon-Domanes I., Кижло С.Н.* — Безопасность и эффективность теллапревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа 1,39
- Бацких С.Н.* — Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения? 4,23
- Галимова С.Ф.* — Лекарственные поражения печени (Часть 2-я) 1,21
- Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепзедату П.И.* — Современное состояние проблемы диагностики гепатоцеллюлярного рака 4,12
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.* — Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) 4,32
- Ивашкин В.Т., Бессонова Е.Н., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Жданов К.В., Маевская М.В., Морозов В.Г., Павлов Ч.С., Пасечников В.Д., Хоменко И.Ю., Ягода А.В.* — Эффективность и безопасность первого отечественного препарата пегилированного интерферона альфа-2b «ПегАльтевир» у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С: предварительные результаты клинического исследования III фазы 1,47
- Ковалева Н.Б.* — Отечественный препарат интерферона α -2b в терапии больных хроническим гепатитом С 2,65
- Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* — Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе 5,36
- Корой П.В., Ягода А.В., Гилязова Г.И., Мухоморова И.С.* — Медиаторы межклеточных взаимодействий и гистологические проявления хронической вирусной патологии печени 5,22
- Куркина И.А., Маевская М.В., Силаев Б.В., Ивашкин В.Т.* — Гиперкоагуляционный синдром у больных циррозом печени 6,36
- Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А., Максимов С.Л., Кижло С.Н., Петроченкова Н.А., Нагимова Ф.И., Линькова Ю.Н.* — Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепэгинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования) 2,53
- Маевская М.В., Морозова М.А., Ондос Ш.А., Ивашкин В.Т.* — Применение современных схем лечения больных хроническим гепатитом В в повседневной клинической практике 5,29
- Маевская М.В., Тихонов И.Н., Ивашкин В.Т.* — Тройная противовирусная терапия пациента с циррозом печени: ее осложнения и возможности медикаментозной коррекции 2,43

Маммаев С. Н., Каримова А. М. — Генетический полиморфизм вируса гепатита С и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы 3,42

Морозова А. В., Мальцева Н. В., Горбатовский Я. А., Лыкова О. Ф., Архипова С. В. — Исследование ассоциации полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени 3,49

Селиверстов П. В., Радченко В. Г. — Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени 4,39

Таратина О. В., Краснова Т. Н., Самоходская Л. М., Лопаткина Т. Н., Ткачук В. А., Мухин Н. А. — Значение полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в прогрессировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С 2,69

Терещенко Ю. А., Терещенко С. Ю. — Бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз: этапы диагностического поиска 1,29

Чеснокова Л. В., Петров И. М., Сидорова Е. А., Трошина И. А., Петрова Ю. А. — Фиброз печени и маркёры функции эндотелия у пациентов с метаболическим синдромом и ранними нарушениями углеводного обмена 6,45

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т. — Синдром Золлингера–Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения 4,57

Полуэктова Е. А., Ляшенко О. С., Шифрин О. С., Шептулин А. А., Ивашкин В. Т. — Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека 2,85

Филиппова Т. В. — Значение медико-генетического консультирования при заболеваниях органов пищеварения 1,56

Шульпекова Ю. О. — Кишечный микробиом как особый орган 6,82

Новости колопроктологии

Ефетов С. К., Тулина И. А., Кравченко А. Ю., Федоров Д. Н., Ефетов С. В., Царьков П. В. — Отдаленные результаты лечения рака правой половины ободочной кишки с применением мезоколонэктомии и ДЗ-лимфодиссекции 1,62

Жуйкова Л. Д., Тюкалов Ю. И., Попова А. С. — Состояние онкологической помощи больным колоректальным раком в Томской области: пути профилактики 6,58

Кашников В. Н., Ачкасов С. И., Болихов К. В., Сушков О. И., Назаров И. В., Гусев А. В. — Результаты формирования первичных и вторичных тонкокишечных резервуаров при язвенном колите 6,73

Кит О. И., Бурцев Д. В., Максимов А. Ю. — Диагностическая эффективность серологических и эпигенетических методов скрининга рака толстой кишки 6,51

Конович Е. А., Халиф И. Л., Шапина М. В., Широких К. Е. — Цитокины сыворотки крови у больных язвенным колитом с различной клинической активностью 4,51

Пилиев Д. В., Ачкасов С. И., Корнева Т. К., Сушков О. И. — Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы 5,54

Полуэктова Е. А., Кучумова С. Ю., Шифрин О. С., Шептулин А. А., Ивашкин В. Т. — Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции 3,89

Полуэктова Е. А., Ляшенко О. С., Королев А. В., Шифрин О. С., Ивашкин В. Т. — Механизмы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток с организмом хозяина, и их нарушение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника 5,42

Титов А. Ю., Бирюков О. М., Фоменко О. Ю., Войнов М. А. — Метод биологической обратной связи в лечении проктогенных запоров у взрослых пациентов 6,78

Фролов С. А., Кузьминов А. М., Минбаев Ш. Т., Королик В. Ю., Орлова Л. П., Фоменко О. Ю., Полякова Н. А., Богормистров И. С. — Лечение свищей прямой кишки с применением нереконструированного коллагена 6,65

Цуканов А. С., Поспехова Н. И., Шубин В. П., Сачков И. Ю., Жданкина С. Н., Пономаренко А. А., Рыбаков Е. Г., Ачкасов С. И., Кашиников В. Н., Фролов С. А., Шелыгин Ю. А. — Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм неполипозного колоректального рака среди российских пациентов..... 2,78

Шелыгин Ю. А., Титов А. Ю., Шехтер А. Б., Мудров А. А., Бирюков О. М., Джанаев Ю. А., Войнов М. А. — Характер морфологических и нейрофизиологических изменений у женщин с синдромом опущения промежности..... 1,71

Шелыгин Ю. А., Чернышов С. В., Орлова Л. П., Рыбаков Е. Г. — Возможности трансанальной эндоскопической хирургии при раннем раке прямой кишки..... 4,45

Шрайнер Е. В., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Власов В. В. — Трансплантация кишечной микробиоты: терапевтический потенциал при болезнях органов пищеварения..... 5,63

Клинические рекомендации

Ивашкин В. Т., Абдулхаков С. Р., Баранская Е. К., Лапина Т. Л., Маев И. В., Осипенко М. Ф., Полуэктова Е. А., Симаненков В. И., Трухманов А. С., Шептулин А. А., Шифрин О. С., Хлынов И. Б. — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором..... 5,69

Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В., Кучерявый Ю. А., Трухманов А. С., Шептулин А. А., Шифрин О. С., Лапина Т. Л., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б., Алексеенко С. А., Алексеева О. П., Чикунова М. В. — Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита 4,70

Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Баранская Е. К., Белоусова Е. А., Васильев С. В., Головенко О. В., Головенко А. О., Григорьев Е. Г., Костенко Н. В., Кашиников В. Н., Куликовский В. Ф., Лапина Т. Л., Маев И. В., Полуэктова Е. А., Румянцев В. Г., Тиммербулатов В. М., Тихонов А. А., Трухманов А. С., Фоменко О. Ю., Халиф И. Л., Хубезов Д. А., Чашкова Е. Ю.,

Чибисов Г. И., Шептулин А. А., Шифрин О. С., Яновой В. В. — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника 2,92

Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Маев И. В., Баранская Е. К., Трухманов А. С., Лапина Т. Л. — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами..... 6,89

Ивашкин В. Т., Ющук Н. Д., Маевская М. В., Знойко О. О., Дудина К. Р., Кареткина Г. Н., Климова Е. А., Максимов С. Л., Мартынов Ю. В., Маев И. В., Павлов Ч. С., Федосына Е. А., Буеверов А. О., Абдурахманов Д. Т., Мальшев Н. А., Никитин И. Г., Мойсюк Я. Г., Лапина Т. Л., Трухманов А. С., Кожевникова Г. М., Жданов К. В., Рахманова А. Г., Чуланов В. П., Шахгильдян И. В., Сюткин В. Е., Богомоллов П. О. — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В..... 3,58

Обмен опытом

Евсютина Ю. В., Трухманов А. С., Ивашкин В. Т. — Семейный случай ахалазии кардии (Описание собственного наблюдения и обзор литературы) 4,98

Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н., Субботина Ю. С. — Трудности диагностики железодефицитной анемии 3,98

Степанов С. О., Рубцова Н. А., Сидоров Д. В., Петров Л. О., Митина Л. А., Казакевич В. И., Славнова Е. Н., Прозорова Э. В. — Ультразвуковое исследование в оценке сосудистой инвазии и морфологической верификации опухолей поджелудочной железы (Клинический случай) 5,86

Трухан Д. И. — Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетики с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности..... 5,77

Информация

*Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.,
Шептулин А.А., Трухманов А.С.,
Маев И.В., Драпкина О.М.,
Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П.,
Алексеев С.А., Зайцев С.В.,
Корочанская Н.В., Курилович С.А.,
Осипенко М.Ф., Сайфутдинов Р.Г.,
Сарсенбаева А.С. — Практические шаги по
профилактике рака желудка в Российской
Федерации: алгоритм ведения пациентов
с хроническим геликобактерным гастритом
(Материалы и резолюция Совета экспертов,
9 декабря 2013 г.) 2,102*

*Шептулин А.А. — Обсуждение проблемы
функциональной диспепсии в докладах
Американской гастроэнтерологической недели
(Орlando, 2013) 1,83*

*Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. —
Обсуждение проблемы синдрома раздраженного
кишечника и функциональных запоров
в докладах 21-й Объединенной
Европейской Гастроэнтерологической
Недели (Берлин, 2013) 3,104*

Резюме диссертаций: информация
из ВАК России 1,87; 5,92; 6,95

Перечень статей,
опубликованных в 2014 г. 6,97

Список авторов 6,102

Правила для авторов 1,90

РЖГГК № 6 2014

Список авторов

А

Абдулхаков Р.А. 2,102
 Абдулхаков С.Р. 5,69
 Абдурахманов Д.Т. ... 1,39; 3,58
 Абучина В.М. 2,31
 Алексеева О.П. 2,102; 4,70
 Алексеенко С.А. 2,102; 4,70
 Алексеечкина О.А. 2,31
 Андреев Д.Н. 3,98; 4,57
 Анисимова Е.В. 3,36
 Архипова С.В. 3,49
 Ачкасов С.И. 2,78; 5,54;
 6,73

Б

Бабкова И.В. 3,28
 Бакулин И.Г. 1,39
 Баранская Е.К. 2,92; 5,69;
 6,89
 Бахтиозина Д.В. 5,11
 Бацких С.Н. 4,23
 Белоусова Е.А. 2,92
 Бессонова Е.Н. 1,39,47
 Бирюков О.М. 1,71; 6,78
 Богомоллов П.О. ... 1,39,47; 3,58
 Богормистров И.С. 6,65
 Болихов К.В. 6,73
 Борсуков А.В. 2,22
 Ботвиньев О.К. 3,4
 Будзинский С.А. 5,11
 Буеверов А.О. 3,58
 Бунова С.С. 6,21
 Бурневич Э.З. 1,39
 Бурцев Д.В. 6,51

В

Васильев С.В. 2,92
 Визе-Хрипунова М.А. 3,104
 Власов В.В. 5,63
 Войнов М.А. 1,71; 6,78
 Волков С.В. 3,36

Г

Галимова С.Ф. 1,21
 Гейвандова Н.И. 1,39,47
 Гилязова Г.И. 5,22
 Головенко А.О. 2,92
 Головенко О.В. 2,92
 Горбатовский Я.А. 3,49
 Горбунова М.О. 2,36
 Григорьев Е.Г. 2,92
 Гусев А.В. 6,73

Д

Данзанова Т.Ю. 4,12
 Дворяковская Г.М. 2,36
 Дворяковский И.В. 2,36
 Джанаев Ю.А. 1,71
 Дичева Д.Т. 3,98; 4,57
 Драпкина О.М. 2,102; 4,32
 Дубров Э.Я. 2,31
 Дубровина Г.М. 3,4
 Дудина К.Р. 3,58

Е

Евсютина Ю.В. ... 4,98; 5,4; 6,4
 Ефетов С.В. 1,62
 Ефетов С.К. 1,62

Ж

Жданкина С.Н. 2,78
 Жданов К.В. 1,39,47; 3,58
 Жуйкова Л.Д. 6,58

З

Зайцев С.В. 2,102
 Знойко О.О. 2,53; 3,58

И

Ивашкин В.Т. 1,10,47;
 2,43,85,92,102;
 3,22,58,89;
 4,32,70,98;
 5,29,36,42,69;
 6,4,36,89

Ивлева С.А. 2,36
 Исаков В.А. 1,39

К

Казакевич В.И. 5,86
 Кайбышева В.О. 3,22
 Кареткина Г.Н. 3,58
 Каримова А.М. 3,42
 Кашников В.Н. ... 2,78,92; 6,73
 Кижло С.Н. 1,39; 2,53
 Кит О.И. 6,51
 Климова Е.А. 2,53; 3,58
 Ковалева Н.Б. 2,65
 Кожевникова Г.М. 3,58
 Козлова И.В. 3,36
 Колотилина А.И. 3,13
 Комова А.Г. 5,36
 Конович Е.А. 4,51
 Кононов А.В. 6,21
 Коньков М.Ю. 1,10
 Корнева Т.К. 5,54
 Корой П.В. 5,22
 Королев А.В. 5,42
 Королик В.Ю. 6,65
 Коротько Г.Ф. 3,4
 Корочанская Н.В. 2,102
 Косолапов Д.А. 2,31
 Костенко Н.В. 2,92
 Кравченко А.Ю. 1,62
 Крапивная О.В. 1,16
 Краснова Т.Н. 2,69
 Кузьминов А.М. 6,65
 Куликовский В.Ф. 2,92
 Курилович С.А. 2,102; 5,63
 Куркина И.А. 6,36
 Кучерявый Ю.А. ... 2,5; 4,57,70
 Кучумова С.Ю. 3,89

Л

Лапина Т.Л. 1,10; 2,92,102;
 3,58; 4,70;
 5,69; 6,89

Лемешко З.А.....	2,15,22
Лепэдату П.И.....	4,12
Линькова Ю.Н.	2,53
Лопаткина Т.Н.	2,69
Лосик Е.А.....	1,10
Лыкова О.Ф.	3,49
Ляшенко О.С.	2,85; 5,42

M

Маев И.В.	2,92, 102; 3,58,98; 4,57,70 5,69; 6,89
Маевская Е.А.	2,5
Маевская М.В.	1,39,47; 2,43,53; 3,58; 5,29,36; 6,36
Максимов А.Ю.	6,51
Максимов С.Л.	2,53; 3,58
Мальшев Н.А.	3,58
Мальцева Н.В.	3,49
Маммаев С.Н.	3,42
Мамошин А.В.	2,22
Мартынов Ю.В.	3,58
Маят Е.К.	3,28
Минбаев Ш.Т.	6,65
Мисроков М.М.	6,29
Митина Л.А.	5,86
Михайлузов С.В.	6,29
Михалев А.И.	3,28
Мозговой С.И.	6,29
Моисеев Е.В.	6,29
Мойсюк Я.Г.	3,58
Морозов В.Г.	1,39,47
Морозова А.В.	3,49
Морозова М.А.	5,29
Морозова Т.Г.	2,22
Мудров А.А.	1,71
Мухин Н.А.	2,69
Мухоморова И.С.	5,22
Мыльников А.Г.	5,11

H

Нагимова Ф.И.....	2,53
Назаров И.В.	6,73
Никитин И.Г.....	1,39; 3,58
Нурмухамедова Е.А.	1,39

O

Ондос Ш.А. 5,29
Орлова Л.П.4,45; 6,65
Осадчук А.М. 1,4

Осадчук М.А.....	1,4
Осипенко М.Ф.	2,102; 4,70; 5,63; 5,69
Охлобыстин А.В.	4,70

II

Павлов Ч.С.	1,47; 3,58
Пасечников В.Д.	1,39,47
Петров И.М.	6,45
Петров Л.О.	5,86
Петрова Ю.А.	6,45
Петроченкова Н.А.	2,53
Пилиев Д.В.	5,54
Полищук А.Р.	4,4
Полуэктова Е.А.	2,85,92; 3,89; 5,42,69
Полякова Н.А.	6,65
Пономаренко А.А.	2,78
Попова А.С.	6,58
Поспехова Н.И.	2,78
Прозорова Э.В.	5,86

P

Радченко В.Г.....	4,39
Рахманова А.Г.....	3,58
Рубцова Н.А.....	5,86
Румянцев В.Г.....	2,92
Рыбаков Е.Г.....	2,78; 4,45
Рыбкина Л.Б.....	6,21

C

Сайфутдинов Р.Г.	2,102
Самоходская Л.М.	2,69
Сарсенбаева А.С.	2,102
Сачков И.Ю.	2,78
Селиванова Л.С.	1,10
Селиверстов П.В.	4,39
Сибряев А.А.	1,4
Сидоров Д.В.	5,86
Сидорова Е.А.	6,45
Силаев Б.В.	6,36
Симаненков В.И.	4,70; 5,69
Симонова О.И.	2,36
Синюкова Г.Т.	4,12
Славнова Е.Н.	5,86
Смирнов И.Е.	2,36
Степанов С.О.	5,86
Сторожук Г.Н.	3,28
Сторонова О.А.	6,4
Субботина Ю.С.	3,98
Сурков А.Н.	2,36
Сутугина Е.А.	2,5

Сушков О.И.5,54; 6,73
Сюткин В.Е. 3,58

T

Таратина О.В.	2,69
Терещенко С.Ю.	1,29
Терещенко Ю.А.	1,29
Тертычный А.С.	1,10
Тимербулатов В.М.	2,92
Титов А.Ю.	1,71; 6,78
Тихонов А.А.	2,92
Тихонов И.Н.	2,43
Ткачук В.А.	2,69
Трошина И.А.	6,45
Трухан Д.И.	5,77; 5,86
Трухманов А.С.	2,92, 102; 3, 13, 58; 4, 70, 98; 5, 4, 69; 6, 4, 89
Тулина И.А.	1,62
Тюкалов Ю.И.	6,58

 Φ

Федоров Д.Н.	1,62
Федоров Е.Д.	5,11
Федосьина Е.А.	3,58
Филиппова Т.В.	1,56
Фоменко О.Ю.	2,92; 6,65,78
Фролов С.А.	2,78; 6,65

X

Халиф И.Л.	2,92; 4,51
Хлынов И.Б.	4,70; 5,69
Хоменко И.Ю.	1,47
Хубезов Д.А.	2,92

II

Царьков П.В.	1,62
Цуканов А.С.	2,78

У

Чашкова Е.Ю.	2,92
Черёмушкин С.В.	2,5
Чернышов С.В.	4,45
Чернякевич П.Л.	3,28
Чернякевич С.А.	3,28
Чесноков Е.В.	1,39
Чеснокова Л.В.	6,45
Чиби́сов Г.И.	2,92
Чикунова М.В.	4,70
Чуланов В.П.	3,58

Ш

Шапина М.В. 4,51
Шаповальянц С.Г. ...3,28; 5,11
Шахгильдян И.В. 3,58
Шельгин Ю.А... 1,71; 2,78,92;
4,45
Шептулин А.А..... 1,83;
2,85,92,102;
3,89,104; 4,70;
5,69; 6,13,89
Шехтер А.Б. 1,71
Шиманская А.Г. 6,21

Широких К.Е..... 4,51
Шифрин О.С. ... 2,85,92; 3,89;
4,70; 5,42,69
Шрайнер Е.В. 5,63
Шубин В.П. 2,78
Шульпекова Ю.О. 6,82

Э

Эрдес С.И. 4,4

Ю

Ющук Н.Д..... 3,58

Я

Ягода А.В.1,47; 5,22
Яновой В.В. 2,92

Н

Hill A..... 1,39

L

Lonjon-Domanec I. 1,39

РЖГГК № 6 2014