



Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Ультразвуковая диагностика травмы кишечника. Пояснения на с. 18–22

№ 1

Юбилей
XXIII
Том
1993 – 2013

2013

Редакционная

Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 20 лет	4
--	---

Лекции и обзоры

<i>С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый, М.Д. Кукушкина</i> Роль дефицита пищевых волокон в развитии проявлений и течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	6
<i>З.А. Лемешко</i> Значение лучевых методов исследования в диагностике гастроэнтерологических заболеваний (По материалам 18-й Российской гастроэнтерологической недели)	13

Оригинальные исследования

<i>О.А. Алексеечкина, Э.Я. Дубров</i> Ультразвуковая диагностика травмы кишечника	18
--	----

Гепатология

<i>А.В. Лапшин, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, П.О. Богомолов, И.Г. Никитин, О.О. Знойко</i> Влияние генетических полиморфизмов гена IL28B на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном- α	23
<i>М.В. Маевская, О.О. Знойко, Е.А. Климова, С.Л. Максимов, С.Н. Кижло, Н.А. Петроченкова, Ф.И. Нагимова, Р.А. Иванов, Ю.Н. Линькова, Т.В. Черновская</i> Эффективность применения препарата пегилированного интерферона альфа-2b «Альгерон» в лечении хронического гепатита С	30
<i>И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, С.В. Морозов, М.Г. Сайдуллаева, М.Л. Ахтаева, Н.Ю. Стукова, Е.А. Краснякова</i> Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом	37

Новости колопроктологии

<i>А.В. Королёв, О.З. Охлобыстина, Л.Н. Андросова, О.С. Шифрин</i> Тактика применения месалазина у больных неспецифическим язвенным колитом	52
--	----

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Е.А. Полуэктова, С.Ю. Кучумова, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин</i> Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания	57
---	----

Методические рекомендации

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект)	66
--	----

Информация

<i>А.А. Шептулин, М.А. Визе-Хрипунова</i> Обсуждение проблемы функциональных запоров и синдрома раздраженного кишечника в докладах Международного конгресса по нейрогастроэнтерологии и моторике (Болонья, 2012 г.)	88
Правила для авторов	92

The 20-th anniversary of Russian Journal of Gastroenterology,
Gepatology, Coloproctology 4

<i>S.V. Morozov, Yu.A. Kucheryavyy, M.D. Kukushkina</i> The role of nutritional fiber deficiency in the pathogenesis and course of gastroesophageal reflux disease	6
<i>Z.A. Lemesenko</i> The significance of radiological methods in the diagnostics of Gastroenterological diseases (according to the materials of the 18 th Russian Gastroenterology Week).....	13

O.A. Alekseechkina, E.Ya. Dubrov
 Ultrasound diagnostics of the intestinal trauma 18

<i>A.V. Lapshin, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin, P.O. Bogomolov, I.G. Nikitin, O.O. Znoyko</i>	
The impact of genetic polymorphisms of IL28B gene on the efficacy of antiviral therapy of the chronic hepatitis C by using the standard Interferon- α	23
<i>M.V. Mayevskaya, O.O. Znoyko, E.A. Klimova, S.L. Maximov, S.N. Kizhlo, N.A. Petrochenkova, F.I. Nagimova, R.A. Ivanov, Yu.N. Linkova, T.V. Chernovskaya</i>	
Efficacy of pegylated interferon alfa-2b «Algeron» in the treatment of chronic hepatitis C	30

*I.V. Mayev, Yu.A.Kucheryavyi, S.V. Morozov, M.G. Saidullayeva,
M.L. Akhtayeva, N.Yu. Stukova, E.A. Krasnyakova*
The impact of the ursodeoxycholic acid as monotherapy
and in the combination with the lactulose on the biochemical blood
tests values of the nonalcoholic steatohepatitis patients37

A.V. Korolev, O.Z. Okhlobystina, L.N. Androsova, O.S. Shifrin
Mesalazine use tactics in the ulcerative colitis patients52

E.A. Poluektova, S.Yu. Kuchumova, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin
The treatment of irritable bowel syndrome from the modern
views on the disease pathogenesis57

The Recommendations of the Russian Gastroenterological Association
on the Diagnostics and the Treatment of Chronic Pancreatitis (Draft) 66

A.A. Sheptulin, M.A. Vize-Khripunova	
Discussion of the problem of functional constipation and irritable bowel syndrome in the reports of the International Congress on Neurogastroenterology and Motility (Bologna, 2012)	88
Rules for Authors	92

Volume 23 • № 1 • 2013

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 опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук

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

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

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. Буверов
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. Пандырев
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

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. Lemesenko
A. F. Loginov
I. V. Mayev
M. V. Mayevskaya
(*deputy editor-in-chief*)
I. G. Nikitin
A. V. Okhlobystin
Ch. S. Pavlov
Yu. M. Pantsyrev
E. A. Poluektova
S. I. Rapoport
A. P. Seryakov
Yu. V. Tel'nykh
A. S. Trukhmanov
(*deputy editor-in-chief*)
P. V. Tzar'kov
S. A. Chernyakevich
A. A. Sheptulin
(*deputy editor-in-chief*)
O. S. Shifrin

Редакционный совет

С. А. Алексеев	Хабаровск
О. Я. Бабак	Харьков
Э. И. Белобородова	Томск
Э. Г. Григорян	Ереван
А. Р. Златкина	Москва
Г. Ф. Коротько	Краснодар
С. А. Курилович	Новосибирск
В. А. Максимов	Москва
С. Н. Маммаев	Махачкала
Ю. Х. Мараховский	Минск
Г. А. Минасян	Ереван
О. Н. Минушкин	Москва
И. А. Морозов	Москва
Ю. Г. Мухина	Москва
А. И. Пальцев	Новосибирск
Л. К. Пархоменко	Харьков
В. Д. Пасечников	Ставрополь
С. Д. Подымова	Москва
Г. В. Римарчук	Москва
В. И. Симоненков	Санкт-Петербург
А. В. Ткачев	Ростов-на-Дону
Е. Д. Федоров	Москва
И. Л. Халиф	Москва
Г. В. Подиков	Москва
А. В. Шапошников	Ростов-на-Дону

Editorial council

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

УДК 616.3(051)(091)

Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 20 лет

The 20-th anniversary of Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology

Дорогие читатели!

20 лет назад вышел в свет 1-й номер «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии». Осуществилась мечта выдающихся ученых академика А.М. Уголева и академика РАМН В.Х. Василенко о том, что когда-нибудь будет издаваться отдельный журнал, посвященный патофизиологическим и клиническим аспектам гастроэнтерологии. Многие в журнале изменилось с тех пор: другим стало название (добавилось слово: «колопроктологии»), расширился состав редколлегии, улучшилось полиграфическое качество издания.

Сохранилось только одно, но самое главное — курс, который был взят журналом 20 лет назад. В обращении к читателям 1-го номера «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии» академик РАМН Ф.И. Комаров подчеркнул, что одна из главных задач журнала состоит в том, чтобы донести до ученых и практикующих врачей разных специальностей (гастроэнтерологов, эндоскопистов, терапевтов, хирургов) информацию о последних достижениях в теоретической и практической гастроэнтерологии.

И эта задача успешно решалась на протяжении всех прошедших 20 лет. В журнале публика-



Члены редакционной коллегии (слева направо): **первый ряд:** Е.К. Баранская, Т.Л. Лапина, З.А. Лемешко, О.М. Драпкина, М.В. Маевская; **второй ряд:** Ч.С. Павлов, Г.Г. Пискунов, А.Ф. Логинов, А.С. Булгаков, В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, А.В. Калинин, О.С. Шифрин, А.О. Буверов, А.С. Трухманов

лись обзоры по фундаментальным проблемам гастроэнтерологии, оригинальные исследования, посвященные изучению наиболее актуальных вопросов диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения, заметки и наблюдения из практики, материалы Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов.

Строгий отбор статей для публикации и, как следствие, их хороший уровень привели к тому, что рейтинг «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» среди других медицинских изданий является в настоящее время очень высоким. Журнал пользуется большой популярностью у широкого круга врачей разных специальностей. Редколлегия журнала не собирается останавливаться на достигнутом и пла-

нирует продолжать работу по дальнейшему улучшению качества публикуемых материалов.

Журнал продолжит практику публикации Российских рекомендаций по диагностике и лечению различных гастроэнтерологических заболеваний (неспецифического язвенного колита и болезни Крона, хронического панкреатита и др.), оригинальных исследований, отвечающих принципам доказательной медицины, обзоров, лекций, информационных сообщений о прошедших крупных конгрессах и конференциях. Всё это несомненно будет способствовать приобретению читателями нашего журнала новых знаний и повышению эффективности их работы.

Главный редактор «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» академик РАМН **В.Т. Ивашкин**

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-02

Роль дефицита пищевых волокон в развитии проявлений и течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

С.В. Морозов¹, Ю.А. Кучерявый², М.Д. Кукушкина¹

¹ ФГБУ «НИИ питания» РАМН

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

The role of nutritional fiber deficiency in the pathogenesis and course of gastroesophageal reflux disease

S.V. Morozov¹, Yu.A. Kucheryavyy², M.D. Kukushkina¹

¹ Research Institute of Nutrition of Russian Academy of Medical Sciences

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Цель обзора. Проанализировать имеющиеся в настоящее время в системе Medline/PubMed исследования о влиянии *пищевых волокон* (ПВ) на развитие проявлений и течение заболевания у больных *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ), данные о группе наблюдения, применявшихся методах и полученных результатах.

Основные положения. Существуют многочисленные теоретические предпосылки положительного влияния ПВ на течение ГЭРБ. Обогащение пищи ПВ может способствовать уменьшению риска развития проявлений заболевания за счет ряда факторов: адсорбции химических веществ, способных повреждать слизистую оболочку пищевода и расслаблять нижний пищеводный сфинктер (НО, соляная кислота, ферменты, желчные кислоты), ускорения эвакуации желудочного содержимого, снижения внутрижелудочного давления, уменьшения постпрандиальной секреции соляной кислоты и т. д. Рассмотрены патогенетические механизмы, обуславливающие взаимосвязь дефицита пищевых волокон и факторов патогенеза ГЭРБ, а также прямые свидетельства взаимосвязи между потребле-

GERD is a common gastrointestinal disorder which has a great impact on the patient's quality of life. Despite the fact that this disease depends on patient's diet there is no evidence-based recommendations for patients experiencing GERD symptoms.

Aim of the Review. To analyze current data about possible influence of nutritional fiber on the course of GERD.

Key points. Systematic review in PubMed/Medline databases was performed with keywords food, dietary fiber in combination with gastroesophageal reflux, GERD.

The review contains data concerning influence of nutritional fiber on the pathogenetic mechanisms of GERD and illuminates results of epidemiological studies suggesting positive correlation between quantities of nutritional fiber in the patient's diet and manifestations of the disease. The main features of pathogenesis caused by the lack of nutritional fiber include slow gastric emptying, increased gastric volume, increased risk of obesity and hiatal hernia, reduced lower esophageal sphincter pressure. The epidemiological studies suggest the higher incidence of GERD symptoms, higher

Морозов Сергей Владимирович — старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ питания» РАМН.

Контактная информация: morosoffsv@mail.ru; 115446, Москва, Каширское шоссе, 21

Morozov Sergey V. — senior researcher, Research Institute of Nutrition of Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: morosoffsv@mail.ru; 115446, Moscow, Kashirskoye Shosse, 2

нием ПВ и риском развития болезни по данным эпидемиологических исследований.

Заключение. Имеющиеся сведения далеки от полноты и требуют дальнейшей оценки в специально спланированных проспективных исследованиях. Однако как косвенные предпосылки о влиянии ПВ на патогенетические факторы ГЭРБ, так и результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что использование ПВ в модификации рациона больных ГЭРБ может оказывать положительное влияние, особенно в отдельных группах пациентов с ожирением и/или замедленным кишечным транзитом.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, питание, пищевые волокна, псиллиум, ожирение, лечение.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое заболевание, которое вследствие развития характерных для рефлюкса симптомов (изжоги и регургитации) существенно снижает качество жизни пациентов и чревато развитием осложнений (пептические стриктуры пищевода, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода) [13, 29, 35]. В спектр симптомов заболевания могут также входить «внепищеводные» проявления, под которыми понимают проявления со стороны других органов и систем, патогенетически обусловленных *гастроэзофагеальным рефлюксом* (ГЭР) (например, эрозии эмали зубов, хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит и др.) [41].

Модификация образа жизни и диеты является одним из компонентов лечения ГЭРБ, которое, помимо этого, включает назначение антисекреторных препаратов и в ряде случаев прокинетики и антацидов. Рекомендации по диете больным ГЭРБ разработаны с помощью эмпирического подхода и теоретических данных. Обычно пациентам рекомендуется исключение переедания, острых и соленых блюд, уменьшение объема пищи, принимаемой за один раз [2, 13, 41]. Однако накопленные за последнее время сведения свидетельствуют о возможности применения и других подходов, в частности обогащение рациона *пищевыми волокнами* (ПВ) с целью уменьшения выраженности симптомов у этих больных [6].

Цель настоящей публикации — проанализировать имеющиеся в настоящее время данные о влиянии пищевых волокон на развитие проявлений и течение заболевания у больных ГЭРБ.

Проведен поиск в системе Medline/PubMed ключевыми словами: food, dietary patterns, nutrients, nutrition, dietary fiber в комбинации с gastroesophageal reflux, GERD. Выбраны исследования, удовлетворяющие следующим требованиям: публикация должна содержать данные клинического наблюдения или быть результатом

prevalence of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in patients who consume low quantity of nutritional fiber.

Conclusion. Despite the lack of interventional studies the literature data about impact of nutritional fiber on the manifestations of GERD show probable approach for the correction of diet in GERD patients. There is a need for prospective studies evaluating correction of diet on the course of the disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, nutrition, dietary fibers, psyllium, obesity, treatment

мета-анализа, при этом необходимыми условиями считается наличие характеристики группы наблюдения, применявшихся методов и полученных результатов.

Предпосылки эффективности обогащения рациона больных ГЭРБ пищевыми волокнами в отношении уменьшения выраженности проявлений заболевания. Теоретическими предпосылками положительного влияния ПВ на течение ГЭРБ может являться то, что они могут связывать содержащийся в пище *оксид азота* (NO), который, в свою очередь, обладает расслабляющим влиянием на *нижний пищеводный сфинктер* (НПС) [24, 37].

Недостаток в пище волокон ассоциирован также с повышением риска развития *грыжи пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД), наличие которой обуславливает увеличение частоты развития симптомов заболевания [9]. По-видимому, это связано с ослаблением моторики желудка, замедлением эвакуации содержимого при дефиците пищевых волокон и вследствие этого перерастяжением желудка, что способствует увеличению опасности развития ГПОД [21, 23, 33].

С другой стороны, замедление эвакуации приводит к более длительному нахождению содержимого в просвете желудка, росту внутрижелудочного давления, постпрандиальной гиперсекреции, что непосредственно увеличивает риск возникновения ГЭР [16, 22, 43]. Повышение внутрижелудочного давления зависит и от других факторов, в частности от интенсивности секреции желудочного сока.

В одном из исследований была показана способность гуаровой смолы, а также других растворимых ПВ способствовать уменьшению кислотообразования и увеличению скорости эвакуации желудочного содержимого, что может быть полезным в плане уменьшения риска развития симптомов ГЭРБ [20]. Кроме того, отдельные ПВ обладают способностью связывать желчные

кислоты, которые считаются одним из патогенетических факторов развития эрозивного эзофагита, пищевода Баррета, аденокарциномы пищевода [10, 17, 25, 40]. Таким образом может достигаться протективный эффект в отношении этих проявлений и осложнений ГЭРБ (рис. 1).

Другим потенциальным механизмом положительного действия ПВ при ГЭРБ является опосредованное влияние путем нормализации массы тела (МТ) больных. Действительно, ряд работ свидетельствует о тесной взаимосвязи ожирения и проявлений ГЭРБ. Так, при оценке роли различных факторов в развитии симптомов заболевания S. Nandurkaretal и соавт. выявили корреляцию лишь в отношении *индекса массы тела* (ИМТ) обследуемых, в то время как различные пищевые факторы, а также уровень физической активности не влияли на возникновение изжоги [30]. Возможным патогенетическим механизмом, лежащим в основе указанной взаимосвязи, является то, что наличие ожирения по абдоминальному типу может сопровождаться повышением внутрибрюшного давления, тем самым обуславливая увеличение давления в желудке [27, 32, 42]. При ожирении часто наблюдается укорочение пищевода и дислокация НПС и диафрагмы относительно друг друга, что может способствовать возникновению ГПОД [15].

Кроме того, немаловажна роль самого висцерального жира, который является метаболически активным. В частности, под его влиянием может снижаться уровень цитокинов в крови, оказывающих защитную роль, например адипонектина, в то время как содержание провоспалительных факторов — фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов IL-1 β , IL-6 — повышается [11, 36, 38].

По данным мета-анализа эпидемиологических исследований по выявлению взаимосвязи ожирения, ГЭРБ и ассоциированных с ней состояний, было установлено, что избыток массы тела (в пределах >25 , но ≤ 30 кг/м²) и ожирение (ИМТ >30 кг/м²) были тесно взаимосвязаны с симптомами ГЭРБ. Так, *отношение шансов* (ОШ) наличия симптомов заболевания у пациентов с избыточной МТ составило 1,43; 95% *доверительный интервал* (ДИ) 1,158–2,677, а у лиц с ожирением соответственно 1,94; 95% ДИ 1,468–2,566. Аналогично у пациентов с избыточной МТ ОШ наличия рефлюкс-эзофагита составило 1,76; 95% ДИ 1,156–2,677, а аденокарциномы пищевода — 1,52; 95% ДИ 1,147–2,009. В то же время у лиц с ожирением ОШ развития аденокарциномы пищевода было еще выше и составило 2,78; 95% ДИ 1,850–4,164 (рис. 2) [19].

Также было показано наличие прямой зависимости между изменением массы тела (в сторону

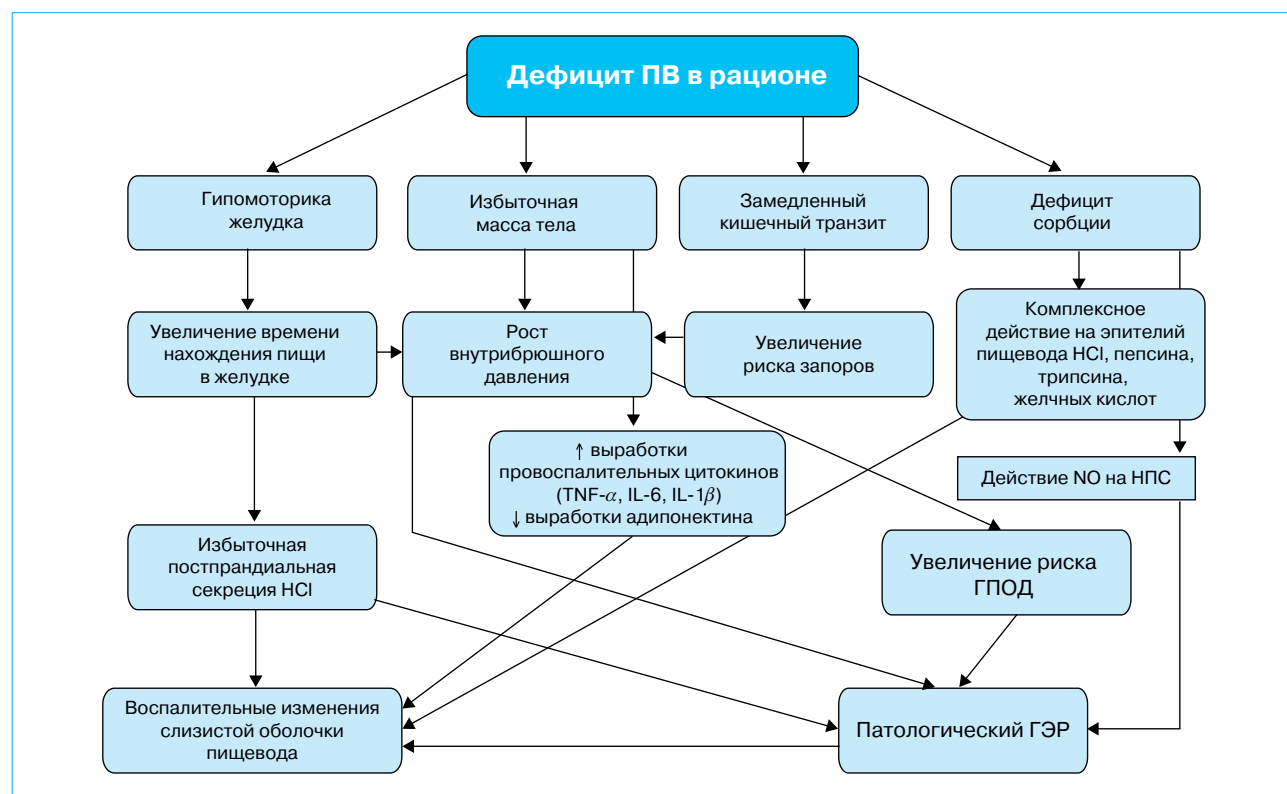


Рис. 1. Роль пищевых волокон в патогенезе ГЭРБ

HCl — соляная кислота; TNF- α — фактор некроза опухоли α ; IL — интерлейкин; NO — оксид азота; НПС — нижний пищеводный сфинктер; ГПОД — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; ГЭР — гастро-эзофагеальный рефлюкс

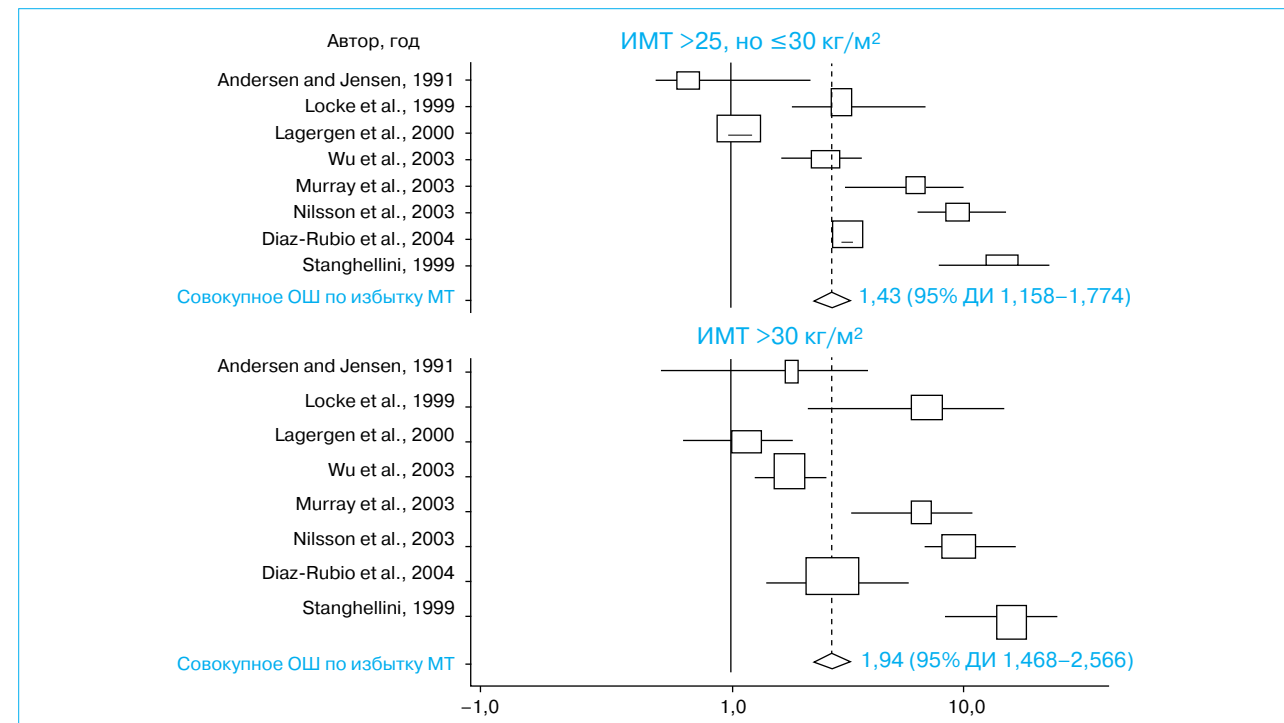


Рис. 2. Взаимосвязь индекса массы тела и риска развития симптомов ГЭРБ

как увеличения, так и уменьшения) и частотой возникновения симптомов ГЭРБ. В проспективном исследовании С.А. Fraser-Moodie и соавт. ($n=34$, ИМТ исходно >23 кг/м²) при снижении массы тела у больных ГЭРБ (в 80% в среднем на 4 кг) отмечалось уменьшение частоты и выраженности симптомов. В группе с прибавкой МТ за время исследования ($n=7$) у 3 человек симптомы ГЭРБ стали более выраженными, а у 4 их проявления уменьшились. При проведении корреляционного анализа авторы выявили достоверную прямую взаимосвязь средней силы между снижением МТ и уменьшением выраженности симптомов ГЭРБ ($r=0,548$, $p<0,001$) [18].

В популяционном исследовании Е. Rey и соавт. в ходе телефонного опроса случайно выбранных респондентов в возрасте 49–79 лет оценивались частота, выраженность и давность симптомов ГЭРБ в совокупности с данными о росте, массе тела и ее изменении за прошедший год [34]. Установлено, что частота впервые появившихся за последний год симптомов напрямую зависела от выраженности увеличения массы тела: в случаях прибавки более 5 кг за год она составила 14,4%, ≤ 5 кг — 8,2%, а у тех, у кого увеличения массы тела не было, — 5,4%. При этом ОШ наличия новых симптомов ГЭРБ у респондентов с прибавкой МТ ≤ 5 кг составило 1,5 (95% ДИ 0,9–2,4), а существовавших ранее — 1,1 (95% ДИ 0,8–1,4), в то время как при показателе >5 кг ОШ наличия как вновь появившихся, так и существовавших ранее симптомов было больше — 3,0 (95% ДИ 1,6–6,0) и 1,3 (95% ДИ 0,8–2,1) соответственно.

Полученные результаты позволили авторам исследования сделать вывод о том, что независимо от исходного ИМТ увеличение массы тела является фактором риска развития симптомов ГЭРБ.

С другой стороны, результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что употребление пищевых волокон (в виде цельнозернового хлеба) имеет протективные свойства в отношении развития ожирения. Так, в мета-анализе, включавшем 2 поперечных (более 100 000 человек) и 4 проспективных исследования (более 100 000 человек), установлено, что вне зависимости от пола риск развития или наличия ожирения у пациентов с высоким потреблением ПВ оказался меньше по сравнению с теми, у кого в рационе их содержание было меньше нормального уровня потребления (14 г/1000 ккал в сутки) — относительный риск составил 0,77 (95% ДИ 0,68–0,87) [5]. В этой же работе показано, что высокий уровень потребления ПВ снижал риск развития ожирения на 30%.

Данные мета-анализа 16 рандомизированных клинических исследований подтвердили, что обогащение рациона пищевыми волокнами (преимущественно нерастворимыми) способствует более эффективному снижению массы тела по сравнению с контрольными диетами без добавления ПВ (рис. 3) [6].

Итак, рассмотренные нами выше факты свидетельствуют о наличии обоснованных предпосылок потенциальной пользы использования пищевых волокон у больных ГЭРБ. Однако есть ли прямые свидетельства взаимосвязи между потреблением

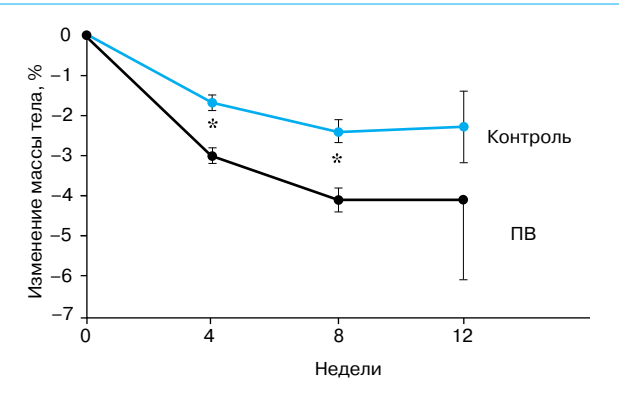


Рис. 3. Влияние обогащения рациона пищевыми волокнами на эффективность снижения массы тела по сравнению с контрольными диетами. Мета-анализ данных 16 исследований. Значения представлены в формате $M \pm m$. Значимые различия (*) выявлены на 4-й ($p=0,0063$) и 8-й ($p=0,0088$) неделях

ПВ и риском развития симптомов заболевания, а также влияния модификации рациона на течение заболевания?

Данные эпидемиологических исследований. В исследовании HUNT2, проведенном в Швеции с участием 65 363 человек старше 20 лет, ответивших на вопросник, в том числе касавшийся диетических привычек и наличия изжоги, выявлена линейная корреляция между частотой изжоги и потреблением ПВ. Оказалось, что те из респондентов, которые употребляли хлеб с содержанием пищевых волокон не менее 7% его сухой массы, испытывали изжогу практически в 2 раза реже по сравнению с теми, кто использовал в пищу преимущественно белый хлеб, в котором количество ПВ не превышало 2% (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,4–0,7) – см. таблицу [31].

В исследовании Н.В. El-Serag отношение шансов наличия симптомов ГЭРБ в группе с большим потреблением ПВ по сравнению с теми, у кого оно было незначительным, составило 0,72 (95% ДИ 0,53–0,99, $p=0,04$). Авторам не удалось найти достоверных отличий по потреблению ПВ между группами обследованных, имевших симптомы ГЭРБ и с отсутствием таковых, – $8,5 \pm 3,2$ г/1000 ккал по сравнению с $9,2 \pm 4,0$ г/1000 ккал соответственно ($p=0,097$). В этом исследовании не выявлено также различий

по количеству ПВ в рационах групп с наличием эрозивного эзофагита и без повреждений слизистой пищевода – $9,0 \pm 3,1$ по сравнению с $9,0 \pm 4,0$ ($p=0,962$) [14].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что риск возникновения таких осложнений ГЭРБ, как пищевод Баррета и аденокарцинома пищевода, пропорционально снижается в зависимости от увеличения количества потребляемых овощей и фруктов, которые являются одними из основных источников ПВ в рационе. Так, в популяционном исследовании выявлено, что у пациентов, в рационе которых количество овощных блюд было больше (8,3 порций в сутки), риск возникновения пищевода Баррета был на 73% ниже по сравнению с теми, у кого количество овощных/фруктовых блюд в день не превышало двух (ОШ обнаружения пищевода Баррета составило 0,27, 95% ДИ 0,15–0,50) [26]. В этом же исследовании установлено, что каждая порция овощей и фруктов в рационе снижает риск возникновения пищевода Баррета на 14% (ОШ=0,86; 95% ДИ 0,80–0,93), а риск диагноза ГЭРБ – на 10%.

В другом исследовании, проведенном в Ирландии с включением 710 респондентов (224 больных с пищеводом Баррета, 226 – с аденокарциномой пищевода и 260 практически здоровых лиц), оказалось, что количество порций овощей в неделю было больше у практически здоровых лиц – в среднем 20, чем у пациентов с пищеводом Баррета – в среднем 18,7 ($p=0,04$). В рационе больных с пищеводом Баррета также содержалось меньше фруктов, чем в группе контроля (11,9 порций в неделю по сравнению с 14,2 соответственно, $p<0,001$). В этой же работе отмечено, что по сравнению с контрольной группой больные с аденокарциномой пищевода потребляли меньше фруктов (в среднем 11,2 порций в неделю, $p<0,001$), количество потребляемых овощей достоверно не отличалось (в среднем 20,6 порций в неделю, $p=0,348$) [7]. Однако, по данным кросс-секционного исследования, не выявлено различий по количеству порций овощей и фруктов, потребляемых в среднем за сутки, между группами с отсутствием или наличием симптомов ГЭРБ, а также с наличием или отсутствием эзофагита [14].

Количество потребляемых пищевых волокон и риск развития симптомов ГЭРБ

Сухой вес (%) пищевых волокон в хлебе	Отношение шансов развития симптомов ГЭРБ (95% ДИ)
1–2 (белый хлеб, мало волокон)	1,0 (группа сравнения)
4–7 (умеренное количество волокон)	0,7 (0,6–0,9)
6–10 (много волокон)	0,5 (0,4–0,7)
14–16 (твердый хлеб)	0,5 (0,4–0,7)
p для тренда <0,0001	

Работ, в которых было бы оценено влияние модификации диеты с увеличением количества ПВ на течение ГЭРБ, нами не найдено. В то же время, несмотря на имеющиеся противоречия, выявленные данные свидетельствуют о том, что увеличение количества пищевых волокон в рационе может способствовать уменьшению частоты возникновения симптомов ГЭРБ у этой группы больных. Кроме того, повышенное потребление ПВ может оказывать защитный эффект относительно развития осложнений заболевания – пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода.

Учитывая отсутствие достоверных сведений, требуется проведение дополнительных исследований, оценивающих влияние как отдельных представителей этой группы пищевых факторов, так и их воздействие в целом на течение ГЭРБ.

Заключение

Насколько нам известно, настоящая работа является первой в отечественной литературе попыткой провести систематический обзор наблюдений, касающихся влияния пищевых волокон на течение ГЭРБ. К сожалению, имеющиеся материалы далеко неполные и требуют дальнейшего рассмотрения в специально спланированных проспективных исследованиях. В частности, мы не нашли ни одной работы, в которой оценивалось бы влияние модификации рациона больных ГЭРБ с обогащением его пищевыми волокнами на развитие симптомов заболевания и одного из его объективных признаков – гастроэзофагеальных рефлюксов, регистрируемых при помощи суточной пищевой рН-метрии или рН-импедансометрии. Тем не менее, как косвенные данные о влиянии пищевых волокон на патогенетические факторы ГЭРБ, так и результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что использование ПВ в модификации рациона больных ГЭРБ может оказывать положительное воздействие.

Список литературы

1. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Метод. пособие. – М., 2010. – 48 с.
1. *Ardatskaya M.D.* The clinical application of the dietary fibers: Practical manual. – Moscow, 2010. – 48 p. [in Russian]
2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Учебно-методическое пособие / Под ред. *Маева И.В.* – М.: ВУНМИ, 2000. – 52 с.
2. The gastroesophageal reflux disease: Practical manual / Ed. by *Mayev I.V.* – Moscow: Educational, scientific and methodological center for continuing medical and pharmacological education, 2000. – 52 p. [in Russian]
3. Янова О.Б., *Машарова А.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с хроническим запором у пожилых больных // Клин. геронтол. – 2008. – № 14. – С. 26–29.
3. *Yanova O.B., Masharova A.A.* The gastroesophageal reflux disease combined with chronic coprostasia of the elderly

Следует отметить, что в настоящее время нет информации о том, какие именно пищевые волокна (растворимые, нерастворимые), какое их количество и химический состав обладают большим эффектом на проявления заболевания. Также не ясно, какой способ использования ПВ более предпочтителен: увеличение потребления богатых пищевыми волокнами продуктов или увеличение суточной квоты ПВ путем назначения лекарственных препаратов или биологически активных добавок. В большей части рекомендаций по питанию указывается, что предпочтительным является первый [4, 28, 39]. Однако реальное потребление ПВ сложнее поддается контролю; ни в одном из исследований не доказана большая результативность такого подхода. Напротив, в нескольких исследованиях отмечалась большая клиническая эффективность (например, в отношении снижения массы тела, контроля гликемии, липопротеидов крови) при использовании ПВ в виде лекарственных средств (псиллиум, мукофальк) [5, 8, 12]. Кроме того, лекарственные препараты ПВ могут применяться параллельно с диетическими рекомендациями для увеличения эффективности коррекции диеты. Еще одним преимуществом упомянутого «лекарственного» источника ПВ – псиллиума – является высокое содержание слизи в составе препарата, поскольку они обладают буферными свойствами, связывая кислоту желудочного сока и оказывая «обволакивающий» эффект на слизистую оболочку желудка [1].

Учитывая, что патогенетические факторы, лежащие в основе ГЭРБ, многообразны, необходимо также проведение дополнительного анализа, способного выделить отдельные группы пациентов, у которых обогащение рациона пищевыми волокнами могло бы принести наибольшую пользу (например, больные ГЭРБ с ожирением или при сочетании ГЭРБ с замедленным кишечным транзитом) [3].

patients. // Clin. Gerontol. – 2008. – № 14. – P. 26–29. [in Russian]
4. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27 (suppl.). – P. 36–46.
5. *Anderson J.W.* Dietary fiber and associated phytochemicals in prevention and reversal of diabetes // Nutraceuticals, glycemic health and type 2 diabetes / Eds. *Pasupuleti V.K., Anderson J.W.* – Ames, Iowa: Blackwell Publishing Professional, 2008. – P. 111–142.
6. *Anderson J.W., Baird P., Davis R.H.* et al. Health benefits of dietary fiber // Nutr. Rev. – 2009. – Vol. 67 (4). – P. 188–205.
7. *Anderson L.A., Watson R.G.P., Murphy S.J.* et al. Risk factors for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Results from the FINBAR study // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13 (10). – P. 1585–1594.
8. *Birketvedt G.S., Shimshi M., Erling T., Florholmen J.* Experiences with three different fiber supplements

- in weight reduction // Med. Sci. Monit. — 2005. — Vol. 11. — P. 15–18.
9. *Burkitt D.P., James P.A.* Low-residue diets and hiatus hernia // Lancet. — 1973. — Vol. 2. — P. 128–130.
10. *Champion G., Richter J.E., Vaezi M.F.* et al. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 747–754.
11. *Cnop M., Landchild M.J., Vidal J.* et al. The concurrent accumulation of intraabdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments // Diabetes — 2002. — Vol. 51. — P. 1005–1015.
12. *Cummings J.H.* The effect of dietary fiber on fecal weight and composition // Dietary fiber in human nutrition / Ed. *Spiller G.* — Boca Raton, FL: CRC Press, 2001. — P. 183–252.
13. *Dent J., Brun J., Fendrick A.M.* et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report // Gut. — 1999. — Vol. 44 (suppl. II). — P. 1–16.
14. *El-Serag H.B., Satia J.A., Rabeneck L.* Dietary intake and the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers // Gut. — 2005. — Vol. 54 (1). — P. 11–17.
15. *El-Serag H.B., Tran T., Richardson P., Ergun G.* Anthropometric correlates of intragastric pressure // Scand. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 41. — P. 887–891.
16. *Emerenziani S., Sifrim D.* Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2005. — Vol. 7 (3). — P. 190–195.
17. *Fein M., Peters J.H., Chandrasoma P.* et al. Duodenogastroesophageal reflux induces esophageal adenocarcinoma without exogenous carcinogen // J. Gastrointest. Surg. — 1998. — Vol. 2 (3). — P. 260–268.
18. *Fraser-Moodie C.A., Norton B., Gornall C.* et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastroesophageal reflux in patients who are overweight // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34. — P. 337–340.
19. *Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B.* Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 143. — P. 199–211.
20. *Harju E.* Guar gum benefits duodenal ulcer patients by decreasing gastric acidity and rate of emptying of gastric contents 60 to 120 minutes postprandially // Am. Surg. — 1984. — Vol. 50. — P. 668–672.
21. *Holoway R.H., Hongo M., Berger K.* et al. Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux // Gastroenterology. — 1985. — Vol. 89. — P. 779–784.
22. *Iwakiri K., Kobayashi M., Kotoyori M.* et al. Relationship between postprandial esophageal acid exposure and meal volume and fat content // Dis. Dig. Sci. — 1996. — Vol. 41. — P. 926–930.
23. *Kahrilas P.J., Shi G., Manka M., Joehl R.J.* Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernia // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 688–695.
24. *Karamanolis G., Tack J.* Nutrition and motility disorders // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 20 (3). — P. 485–505.
25. *Kirby R.W., Anderson J.W., Sieling B.* et al. Oat-bran intake selectively lowers serum low-density lipoprotein cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men // Am. J. Clin. Nutr. — 1981. — Vol. 34. — P. 824–829.

26. *Kubo A., Levin T.R., Block G.* et al. Dietary antioxidants, fruits, and vegetables and the risk of Barrett's esophagus // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103 (7). — P. 1614–1623.
27. *Lambert D.M., Marceau S., Forse R.A.* Intra-abdominal pressure in the morbidly obese // Obes. Surg. — 2005. — Vol. 15. — P. 1225–1232.
28. *Lichtenstein A.H., Appel L.J., Brands M.* et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 82–96.
29. *Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L.* et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112. — P. 5–12.
30. *Nandurkar S., Locke G.R. 3rd., Fett S.* et al. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastroesophageal reflux symptoms in a community // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20 (5). — P. 497–505.
31. *Nilsson M., Johnsen R., Ye W.* et al. Lifestyle related risk factors in the etiology of gastroesophageal reflux // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1730–1735.
32. *Pandolfino J.E., El-Serag H.B., Zhang Q.* et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 639–649.
33. *Penangini R., Carmagnole S., Cantu P.* et al. Mechanoreceptors of the proximal stomach: Role of triggering transient lower esophageal sphincter relaxation // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 49–56.
34. *Rey E., Moreno-Elola-Olaso C., Artalejo F.R.* et al. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 229–233.
35. *Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T.* et al. Gastroesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population — the Kalixanda study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 1725–1733.
36. *Ryan A.M., Duong M., Healy L.* et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets // Cancer Epidemiol. — 2011. — Vol. 35 (4). — P. 309–319.
37. *Terry P., Lagergren J., Ye W.* et al. Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 387–391.
38. *Tselepis C., Perry I., Dawson C.* et al. Tumour necrosis factor-alpha in Barrett's esophagus: a potential novel mechanism of action // Oncogene. — 2002. — Vol. 21. — P. 6071–6081.
39. US Department of Agriculture (USDA), US Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans. Washington, DC: USDA; 2005.
40. *Vaezi M.F.* Duodenogastroesophageal reflux // The Esophagus / Eds. *Castell D.O., Richter J.E.* — Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins, 1999. — P. 421–436.
41. *Vakil N., Zanten V.S., Kahrilas P.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
42. *Vries D.R., Herwaarden M.A., Smout A.J., Samsom M.* Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 1349–1354.
43. *Yamashita Y., Mason R.J., Demeester T.R.* Postprandial acid reflux is reduced by delayed gastric emptying // J. Smooth Muscle Res. — 2003. — Vol. 39 (4). — P. 87–93.

УДК 616.33/34-073.75

Значение лучевых методов исследования в диагностике гастроэнтерологических заболеваний

(По материалам 18-й Российской гастроэнтерологической недели)

З.А. Лемешко

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

The significance of radiological methods in the diagnostics of Gastroenterological diseases (according to the materials of the 18th Russian Gastroenterology Week)

Z.A. Lemesenko

The Chair of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Цель обзора. Провести анализ публикаций и сообщений, посвященных лучевым методам исследования в диагностике гастроэнтерологических заболеваний и ознакомить гастроэнтерологов и врачей других специальностей с современными возможностями этих методов.

Основные положения. Продемонстрированы результаты научных исследований и практического применения лучевых методов в диагностике заболеваний печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, селезенки, желудка, тонкой и толстой кишки и др. Отмечены возрастание требований к проводимым исследованиям, расширение круга решаемых при этом вопросов.

Заключение. В последние годы лучевые методы исследования используются не только в выявлении различных патологических состояний, но и в дифференциальной диагностике заболеваний органов пищеварения как в терапевтической практике, так при проведении малоинвазивных вмешательств и играют большую роль в слежении за течением патологических процессов.

Ключевые слова: гастроэнтерология, лучевая диагностика.

Aim of the Review. To analyze the publications and the reports devoted to the radiological methods in the diagnostics of the gastroenterological diseases and present to gastroenterologists and other physicians the state-of-the art possibilities of these methods.

Key points. The findings of the research studies and practical use of the radiological methods in the diagnostics of the diseases of the liver, biliary tract, pancreas, gastrointestinal tract, spleen, etc. were presented. The increase in the demands to the imaging studies and the enlarging of the sphere of the questions to be addressed in this regard were marked.

Conclusion. In the recent years the radiological methods are used not only in the detection of the different morbid conditions but in the differential diagnostics of the digestive diseases both in the therapeutic practice as well as during the small invasive interventions. They play the important role in the follow-up of the course of the pathological processes.

Key words: gastroenterology, radiological methods

Лемешко Зинаида Ароновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, главный научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра инновационной терапии ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Контактная информация: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Lemesenko Zinaida A. — MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, chief researcher of the scientific-educational clinical center of innovation therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Street, 1, bld. 1

С 8 по 10 октября в Москве проходила 18-я Российская гастроэнтерологическая неделя. Большое внимание было уделено современной диагностике гастроэнтерологических заболеваний, в том числе возможностям лучевых методов исследования. Лучевой диагностике и малоинвазивным способам лечения органов пищеварения под контролем лучевых методов была посвящена отдельная секция, этих проблем касались также и в других секциях.

Как известно, процесс пищеварения начинается с ротовой полости, в которую в ответ на прием пищи и жевание поступает секрет слюнных желез. Нарушения выделения и оттока секрета обусловлены многими причинами, среди которых необходимо исключить опухоли слюнных желез. В этих целях предлагается использовать *ультразвуковое исследование* (УЗИ), позволяющее не только выявлять, но и дифференцировать опухоли. Г.Т. Синюкова, Ю.С. Седова, Л.А. Костякова и И.А. Титова в своем докладе сообщили, что для злокачественных процессов характерны: при исследовании в В-режиме — нечеткость контуров, наличие патологически измененных лимфоузлов на стороне поражения, инфильтрация окружающих тканей; в режиме *цветового доплеровского картирования* (ЦДК) и энергетического доплеровского картирования — выявление более 5 сосудов в структуре опухоли; при ультразвуковой эластографии в режиме серой шкалы обнаруживается плотная ткань черного цвета без четких контуров, в цветовом режиме визуализируется в виде диффузной неоднородности красного цвета без четких границ.

УЗИ предлагают использовать также для выявления и дифференциальной диагностики реактивных гастропатий и злокачественных опухолей желудка (Кахели М.А., Пручанский В.С., Беседина Н.К., Карасева Г.Т.). При наличии острых эрозий и язв вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов и при алкогольном гастрите авторы наблюдали в области поражения утолщенную гипоэхогенную стенку желудка, с ровными контурами, с измененной, но частично сохраненной структурностью. При злокачественных опухолях утолщенная стенка также выглядела гипоэхогенной, но при этом отсутствовали послойная дифференцировка и эластичность пораженного участка; при прорастании опухоли за пределы желудка отмечалась неровность и бугристость контуров.

Для диагностики внеорганного распространения рака желудка на дооперационном этапе В.Ш. Шарипов, Я.С. Кабиров и А.В. Шарипов предлагают применять *мультиспиральную компьютерную томографию* (МСКТ), которая помогает выявить распространение процесса на близлежащие органы — пищевод, двенадцатиперстную кишку, печень, поджелудочную железу,

связочный аппарат желудка. Полученная информация помогла авторам скорректировать тактику лечения и определить объем хирургического вмешательства. Что касается клетчаточных пространств, то у пациентов со сниженным питанием КТ-изображение этих пространств отсутствует и авторами были получены ошибочные заключения МСКТ.

Для диагностики перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки Э.А. Береснева, И.Е. Селина, И.И. Кирсанов и О.Х. Калоева используют рентгенологические методики: исследование грудной клетки, обзорные снимки брюшной полости в вертикальном и горизонтальном положениях, латерографию на левом и в неясных случаях — на правом боку. При прободении выявлялись прямые признаки — свободный газ в брюшной полости (преимущественно под правой половиной диафрагмы, реже под левой) и косвенные признаки — свободная жидкость в брюшной полости (чаще в правом латеральном канале), горизонтальный уровень жидкости в желудке; содержимое в правой половине ободочной кишки. По данным авторов, свободный газ в брюшной полости при прободении язв встречается в 76% случаев, после проведения у данной категории больных *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) — в 96,6% случаев. Подчеркивается необходимость обязательного проведения латероскопии после ЭГДС и видеолапароскопии.

В диагностике *острого деструктивного панкреатита* (ОДП) А.В. Мамошин применил методику малоинвазивной многочастотной биоимпедансометрии, которая заключается в следующем: проводится ультразвуковое исследование, прицельная биопсия, во время которой осуществляется импедансометрия на частотах от 100 Гц до 100 кГц с использованием диэлектрической иглы с многочастотным биоимпедансным томографом «МИТ». В ходе исследования были выявлены характерные изменения показателей реактивного и полного сопротивления жидкостных образований, возникающих при ОДП. Автор полагает, что оценка электрических параметров может быть применена для прогнозирования течения жидкостных образований при ОДП.

Для наблюдения за пациентами, перенесшими субтотальную панкреатэктомию, А.А. Рязанцев, Т.П. Гончарова, С.В. Зорина и О.П. Митрошенкова предлагают использовать УЗИ в режимах В и 3D. Данные методы позволили авторам в раннем и позднем послеоперационном периодах своевременно выявлять осложнения, наличие регионарных и отдаленных метастазов; определять показания к повторным вмешательствам.

Предлагается также использовать сочетание этих ультразвуковых методов в визуализации панкреатодигестивных анастомозов в раннем и позднем (до 7 лет) послеоперационном периодах

(Рязанцев А.А., Зорина С.В., Гончарова Т.П., Попова Е.С.). По мнению авторов, применение указанных методов позволяет оценить состояние самих анастомозов, своевременно выявлять осложнения и рецидив опухоли в ложе или культ поджелудочной железы и метастазы, определять показания к повторным вмешательствам и избегать летальных исходов.

Для диагностики желчной гипертезии и холедохолитиаза В.В. Седун, А.И. Протосевич, П.С. Дронь и И.П. Реуцкий использовали УЗИ брюшной полости и *эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию* (ЭРХПГ). На основании обследования 120 больных авторы показали, что ЭРХПГ дает возможность обнаружить патологию желчного дерева в 89,2% случаев; в то время как чрескожное УЗИ выявляет дилатацию общего желчного протока в 65,8%, холедохолитиаз — в 37,4% случаев.

Для выявления стриктур терминального отдела общего желчного протока были сопоставлены результаты *магнитно-резонансной томографии* (МРТ), ЭРХПГ с проведением *эндоскопической папиллосфинктеротомии* (ЭПСТ), эндосонографии и биопсии (Ратников В.А., Скульский С.К., Солоницин Е.Г., Марченко Н.В.). При обследовании 30 пациентов авторы пришли к выводу, что МРТ является методом первичной диагностики стриктур и сопоставима с данными ЭРХПГ по выявлению сужения и постстенотического расширения общего желчного протока, при ЭПСТ в просвете последнего дополнительно выявляются очень мелкие (до 1,5 мм) конкременты, эндосонография с прицельной биопсией улучшает диагностический потенциал и позволяет дополнительно верифицировать аденокарциному головки поджелудочной железы, протоковую аденокарциному и фиброзные изменения большого дуоденального сосочка.

При проведении комплексной лучевой диагностики холангита использованы клинические данные, результаты МРТ, ЭРХПГ и *эндоскопического УЗИ* (ЭУЗИ). С помощью МРТ оказалось возможным выявить холедохэкстазию с неоднородным содержимым в просвете, с участками пониженной интенсивности (особенно в панкреатическом сегменте холедоха); наличие «замаскообразных» сгустков в протоковой желчи и (или) ее расслоение в просвете гепатикохоледоха. В 40% случаев удавалось также обнаружить конкременты или микролиты, неровность контуров стенок гепатикохоледоха, их фиброзное уплотнение. У 4 из 45 пациентов с подтвержденным холангитом при МРТ убедительных признаков холангита не найдено, хотя по данным ЭУЗИ обнаружено расширение протоков и неоднородность желчи. При ЭРХПГ в случаях выделения содержимого с примесью гноя и конкрементов при панкреатосфинктеротомии) дополнительно выявлялся

неровный размытый внутренний контур холедоха. По мнению авторов, МРТ является высокоинформативным способом диагностики холангита, ее диагностические возможности в комплексе с данными ЭРХПГ и ЭУЗИ влияют на выбор дальнейшей тактики лечения (Скульский С.К., Ратников В.А., Солоницин Е.Г., Марченко Н.В.).

Для улучшения визуализации билиодигестивных анастомозов после наложения гепатикоэно- и холедохоеноанастомозов было использовано УЗИ (Рязанцев А.А., Гончарова Т.П., Зорина С.В., Мазяркина Т.Ю.). Применялся оригинальный ультразвуковой доступ — через седьмое—девятое межреберья справа по передней аксилярной и срединноключичной линиям. Метод позволил обеспечить наблюдение за пациентами в раннем и позднем (до 5 лет) послеоперационном периодах, своевременно выявлять осложнения и определять показания к повторным вмешательствам, избежать летальных исходов и добиться удовлетворительных результатов в отдаленные сроки.

Оценивалась информативность лучевых методов при синдроме Бадда—Киари с исходом в цирроз печени в до- и послеоперационном периодах на основании клинического наблюдения за пациенткой 36 лет, у которой было проведено стентирование *нижней полой вены* (НПВ) и наложен *мезентериокаваальный шунт* (МКШ). В дооперационном периоде все методы — УЗИ с ЦДК, МСКТ с *3D реконструкцией изображения* (ЗДРИ), МРТ — были одинаково информативны в определении размеров, контуров, соотношения долей печени, состояния портальной системы, селезенки, НПВ, но МСКТ и МРТ были более информативны в выявлении образований печени, расцененных как узлы-регенераты, УЗИ с ЦДК — в распознавании состояния печеночных вен, ЗДРИ — в оценке состоянии портальной системы и НПВ. После установки стента в НПВ УЗИ, МСКТ и каваграфия с равной частотой обнаруживали проходимость стента и состояние НПВ. После наложения МКШ УЗИ с ЦДК и спектральным доплеровским исследованием позволило определить кровоток в венах портальной системы, ЗДРИ была более демонстративна в визуализации состояния НПВ и МКШ. Авторы считают, что при данной патологии целесообразно сочетанное применение всех вышеперечисленных методов (Камалов Ю.Р., Ким С.Ю., Галян Т.Н., Лебезев В.М., Любимый Е.Д., Гаврилов А.В., Архипов И.В.).

В последние годы произошли существенные изменения в отношении к оперативным вмешательствам с открытым доступом, количество которых постоянно снижается. Большое распространение получили лапароскопические хирургические пособия, а также малоинвазивные способы хирургического воздействия под контролем

лучевых методов диагностики. Лучевые методы широко используются как во время лечебных манипуляций, так и при динамическом наблюдении за пациентами, подвергшимися разного рода малоинвазивным вмешательствам.

Особенности структуры гнойных осложнений панкреонекроза и развитие инфицированного панкреонекроза выявлялись с помощью УЗИ, МСКТ, тонкоигольных пункций под контролем УЗИ, интраоперационно (Михайлуков С.В., Моисеев Е.В., Ворыханов А.В., Малахов П.С.).

В.В. Астахов и В.Н. Троян оценивали эффективность *радиочастотной термоабляции* (РЧА) метастатического колоректального рака печени с помощью УЗИ и КТ. На взгляд авторов, в раннем послеоперационном периоде достаточно информативно УЗИ, а затем (через 1–3 мес) необходимо проведение КТ с последующей тонкоигольной биопсией. При гистологическом исследовании рецидив рака обнаружен в 17 очагах, что составило 8,3% и потребовало повторной РЧА.

Кроме РЧА, при очаговых образованиях паренхиматозных органов проводятся и другие манипуляции: склеротерапия этиловым спиртом, электрохимический лизис, интерстициальная лазерная фотокоагуляция и др. З.А. Лемешко и А.В. Борсуков показали, что после любого из этих воздействий морфологическая картина патологического очага приобретает однотипную структуру, имеющую 4 стадии патоморфоза — от дистрофии (1 ст.) до асептического некроза (4 ст.). Авторами проведен многофакторный анализ оценки патологического очага и перифокальной зоны с использованием различных ультразвуковых методов. Установлено, что новые неинвазивные ультразвуковые методы — *эластография* (ЭГ) и *биоимпедансометрия* (БИМ) — имеют перспективы в оценке эффективности локального лечения патологических очагов в немедленном и отсроченном периодах. В точке «post op» ЭГ и БИМ оказались наиболее информативными, УЗИ в В-режиме было менее информативно, а доплеровские методики мало эффективны из-за большого количества артефактов. В отсроченном периоде (5–7, 15–20 дней) информативность ЭГ снижалась, а БИМ — нарастала. В отдаленном периоде доказательность всех неинвазивных методов снижалась и методом выбора оставалась морфологическая верификация.

Для диагностики посттравматических очагов печени использован комплекс лучевых методов. По мнению авторов, УЗИ и *ультразвуковая доплерография* (УЗДГ) — наиболее доступные и информативные методы на уровне скрининга, позволяющие в ранние сроки оценить тяжесть травмы и проводить динамическое наблюдение за течением посттравматического процесса. Установить дифференциальный диагноз между гематомой, билigemатомой и билемой возможно

после применения УЗДГ и МСКТ. Разграничение вышеперечисленных патологических состояний с ушибом печени и артериальной аневризмой достигается только при использовании МСКТ с болюсным усилением (Владимирова Е.С., Дубров Э.Я., Попова И.Е., Черная Н.Р.).

При проведении комплексного ультразвукового исследования брюшной полости у пациентов с обострением хронических вирусных гепатитов увеличение размеров печени при гепатите В отмечено в 98,3%, при гепатите С — в 17%, при гепатите В + С — в 23% случаев. Во всех группах имели место диффузные изменения печени и различия в увеличении долей, выявлены увеличение селезенки, признаки портальной гипертензии — расширение воротной вены, гиперваскуляризация паренхимы, наличие свободной жидкости в брюшной полости. У 48% пациентов независимо от вида гепатита обнаружено неравномерно ограниченное или диффузное утолщение стенки желчного пузыря, у 20,1% — диффузные изменения поджелудочной железы (Лейбов М.И., Лейбова Н.И.).

Е.С. Юрченко, А.В. Юрченко и Н.И. Бояринцев провели сопоставление ультразвуковой картины печени и желчевыводящих путей с результатами *иммуноферментного анализа* (ИФА), определяющими иммуноглобулины к вирусным гепатитам, геликобактеру, лямблиям и глистным инвазиям, а также с данными исследования на описторхоз. Было выяснено, что при положительных результатах ИФА у всех пациентов при УЗИ обнаруживалось уплотнение стенок желчного пузыря, желчных протоков, сосудов печени на фоне умеренного диффузного снижения эхогенности печени. Авторы полагают, что данные ультразвуковые признаки свидетельствуют о носительстве инфекции, особенно бактериальной и паразитарной, в текущий момент или в анамнезе в детском возрасте.

При *алкогольной болезни печени* (АБП) большое внимание уделяется исследованию не только данного органа, но и селезенки. Используя метод ультразвуковой эластографии, Т.Г. Морозова и А.В. Борсуков показали, что эластография селезенки помогает в выявлении и детализации признаков портальной гипертензии, дифференциации острого и хронического венозного застоя, фиброза пульпы. При динамическом наблюдении за пациентами во время и после проведения лечения через 1, 3, 6, 9, и 12 мес отмечено снижение изучавшихся показателей, что указывало на наличие острого венозного застоя, который является обратимым процессом. Авторы считают, что комплексная эластография печени и селезенки оптимальна для диагностического алгоритма АБП.

При исследовании внутрипеченочного кровотока по печеночным венам у больных ИБС с метаболическим поражением гепатобилиарной системы (неалкогольным стеатогепатитом, холе-

стерозом желчного пузыря, билиарным сладжем) Д.Ю. Сердюкова, Т.В. Сидельникова и И.Л. Пегашева сделали заключение об ухудшении регионарной (внутрипеченочной) гемодинамики у данной категории больных. Авторы считают, что в клинической практике для количественной оценки внутрипеченочного кровотока может использоваться ультразвуковая доплерография печеночных вен.

При проведении *эхокардиографии* (ЭхоКГ) у пациентов с *циррозами печени* (ЦП) выяснили, что достаточно часто у них имеют место умеренные изменения левого желудочка, характеризующиеся развитием систолодиастолической дисфункции миокарда. По мнению авторов (Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н., Ларина Н.Н. и Колчина О.С.), в первую очередь это связано с перестройкой гемодинамики при декомпенсированном ЦП.

В целях дифференциальной диагностики новообразований тонкой и толстой кишки проведено УЗИ брюшной полости у 545 пациентов с абдоминальными опухолями (желудка, ободочной кишки), неорганными забрюшинными опухолями, опухолями неясной первичной локализации. При локализации процесса в желудочно-кишечном тракте, в том числе в тонкой и толстой кишке, как правило, выявлялся симптом пораженного полого органа. Дифференциально-диагностическими признаками, отличающими опухоли толстой и тонкой кишки, были: локализация в проекции ободочной кишки и центральных отделах живота соответственно, большая подвижность при опухолях тонкой кишки (Беспалов П.Д., Казакевич В.И., Митина Л.А.).

При установлении метастазирования рака прямой кишки в регионарные лимфоузлы был использован комплекс лучевых методов. Наиболее точные данные получены при КТ (86,2%), менее точные — при ЭУЗИ (70,1%), а также при МРТ (67,5%) и трансабдоминальном УЗИ (Илясова Е.Б., Чехонацкая М.Л., Приезжева В.Н., Кочанов С.В., Хмара Т.Г., Кондратьева О.А., Никольский Ю.Е., Зув В.В.).

Л.П. Орлова, Ю.Л. Трубачева, Е.В. Маркова и А.И. Москалев считают, что дооперационное УЗИ — высокоинформативный метод диагностики хронических воспалительных осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки. По их мнению, отсутствие противопоказаний и специальной подготовки делают УЗИ первоочеред-

ным и необходимым методом выявления данных осложнений. Авторам удалось правильно поставить диагноз хронического дивертикулита и выявить кишечные свищи в 100% случаев.

Современные возможности УЗИ в диагностике болезни Крона продемонстрированы в докладе Л.П. Орловой, Т.В. Самсоновой, И.Л. Халифа и Е.В. Марковой. Установлено, что в стадии эндоскопической ремиссии стенка тонкой кишки остается утолщенной до 4–5 мм, но структура ее не изменена, патологическая васкуляризация слабая и обнаруживается у 22,2% обследованных. При обострении наблюдается утолщение стенки до 4–10 мм, в 89,1% случаев выявляется патологическая васкуляризация, из них в 52,2% выраженная. Однако в 6,5% наблюдений при обострении процесса воспалительные изменения при УЗИ диагностировать не удалось. В стадии рубцевания и афт изменялась структура кишечной стенки. В стадии язв и язв-трещин в 97,3% наблюдений стенка была утолщенной, структура ее изменена. В 16,2% отмечалось снижение или отсутствие патологической васкуляризации, что свидетельствовало о глубоком поражении кишечной стенки и отсутствии слизистого и частично подслизистого слоя. Точность диагностики составила: воспалительного инфильтрата по данным УЗИ — 87,8%, рентгенологического метода — 71,7%, свищей — 82,9 и 87,2% соответственно, стриктур — 85,3 и 82,0%.

Комплексное применение рентгенологического метода и УЗИ позволило диагностировать *обтурационную непроходимость ободочной кишки* (ОНОК) в 96% случаев, определить уровень и характер препятствия в ободочной кишке, распространенность онкологического процесса (Селина И.Е., Пахомова Г.В., Калоева О.Х., Скворцова А.В.). В докладе подробно освещена методика рентгенологического исследования брюшной полости при ОНОК. Авторы считают, что основное значение в диагностике данной патологии имели результаты применения контрастной клизмы.

Для выявления трахеопищеводных соустьев у детей раннего возраста Т.А. Велерт предлагает проводить катетеризацию устья свища через инструментальный канал эндоскопа с последующим контрастированием и рентгенологическим контролем в кабинете интервенционной радиологии в условиях специализированного стационара.

УДК 616.34-001-073.43

Ультразвуковая диагностика травмы кишечника

О.А. Алексеечкина, Э.Я. Дубров

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы

Ultrasound diagnostics of the intestinal trauma

O.A. Alekseechkina, E.Ya. Dubrov

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care

Цель исследования. Совершенствование диагностики повреждений кишечника и брыжеек при закрытой травме живота.

Материал и методы. На основании анализа более 6500 исследований больных с закрытой травмой живота за последние 3 года ультразвуковые признаки повреждений кишечника и брыжеек обнаружены в 49 случаях: разрыв брыжейки тонкой кишки с кровотечением (22), гематома брыжейки (12), перитонит вследствие травмы тонкой кишки (8), гематома кишечной стенки (7).

Результаты. Больные распределены по трем группам: I группа (22) – выявление признаков травмы в первые часы после травмы, II группа (10) – обнаружение их в течение первых двух суток, III группа (17) – в процессе клинического наблюдения.

Выводы. Диагностика повреждений кишечника и брыжеек при закрытой травме живота строится на совокупности ультразвуковых признаков – свободная жидкость в брюшной полости, объемное образование (гематома) в брыжейке тонкой кишки, локальное утолщение кишечной стенки с минимальным количеством свободной жидкости межпетельно, признаки перитонита.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, закрытая травма живота, повреждение кишечника и брыжейки.

Aim of the Study. The elaboration of the diagnostics of the intestinal and mesenterial injuries in the closed abdominal trauma.

Materials and methods. On the basis of the analysis of more than 6500 examinations of the patients with closed abdominal trauma 49 cases were discovered: the rupture of intestinal mesentery with bleeding (22 cases), mesentery hematoma (12 cases), the peritonitis due to the intestinal injury (8 cases), the hematoma of the intestinal wall (7 cases).

Results. The patients were divided into the three groups: the 1st group (22 cases) – the discovery of the trauma signs in the first hours after the trauma, the 2nd group (10 cases) – the trauma was discovered during the first two days, the 3^d group (17 cases) – in the process of the clinical observation.

Conclusions. The diagnostics of the intestinal and mesenterial injuries in the closed abdominal trauma is based on the combination of the ultrasound signs – the free liquid in the abdominal space, the mass (hematoma) in the intestinal mesentery, the local thickening of the intestinal wall with the minimal quantity of the free liquid inter loops, the peritonitis signs.

Key words: ultrasound diagnostics, closed abdominal trauma, intestinal and mesenterial injury

Алексеечкина Ольга Анатольевна – кандидат медицинских наук, зав. отделением ультразвуковой диагностики НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Контактная информация: oalekseechkina@mail.ru; 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, отделение ультразвуковой диагностики
Alekseechkina Olga A. – MD, head of the ultrasound diagnostics department of the N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care. Contact information: oalekseechkina@mail.ru; 129010, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3
Дубров Эрик Яковлевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научного отделения ультразвуковых методов исследований НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
Dubrov Erik Ya. – MD, PhD, professor, chief researcher of the scientific department of the ultrasound methods of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care

Повреждение кишечника при закрытой травме живота занимает второе место после травмы паренхиматозных органов и встречается в 20% случаев [4, 5, 7].

Своевременная диагностика и вовремя проведенная операция во многом определяют судьбу больного.

Компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию больным, находящимся на искусственной вентиляции легких и с нестабильной гемодинамикой, провести затруднительно. Видеолапароскопию выполняют по строгим показаниям. Ультразвуковое исследование (УЗИ) как скрининг наиболее доступно у этой категории пострадавших, но специфические признаки травмы кишечника и брыжеек с помощью данного метода изучены недостаточно [1–3].

Распознать повреждения кишки, опираясь на клинические данные, в первые часы после травмы, достаточно трудно. Особенно сложно диагностировать повреждения органов живота при их сочетании с травмой опорно-двигательного аппарата, черепно-мозговой травмой с нарушением сознания, при наличии алкогольного опьянения [2, 6, 9]. Основным клинический признак повреждения стенки кишки перитонит не всегда проявляется в первые часы после травмы [8, 9].

Проведение УЗИ брюшной полости в динамике при закрытой травме живота позволяет своевременно выявить внутрибрюшное кровотечение и провести скрининг на предмет травмы внутренних органов. Гематому брыжейки кишки, как правило, обнаруживают интраоперационно [2, 5].

Цель работы – совершенствование диагностики при закрытой травме живота, выявление характерных ультразвуковых признаков повреждений кишечника и брыжейки.

Материал и методы исследования

С целью диагностики повреждений органов брюшной полости УЗИ за последние 3 года проведено 6500 больным с сочетанной травмой.

Ультразвуковые признаки, указывающие на травму кишечника, были у 49 пациентов. Интраоперационно травма кишечника и брыжеек выявлена у 68 больных. При этом в 19 случаях при УЗИ (в первые часы после травмы) патологии органов брюшной полости не обнаружено. Эти больные без УЗ-контроля в динамике оперированы по клиническим показаниям.

Из 49 больных у 20 при УЗИ найдена свободная жидкость (кровь) в брюшной полости. Во время операции выявлен разрыв брыжейки тонкой кишки, гемоперитонеум.

В 2 случаях при поступлении обнаружены ультразвуковые признаки гематомы брыжейки тонкой кишки при минимальном количестве жидкости в

левом латеральном канале, что нашло подтверждение в ходе операции.

У 12 больных при УЗИ в динамике выявлены гематомы брыжеек кишечника. У 5 из них на операции подтверждена гематома брыжейки тонкой кишки, у 3 травма брыжейки сопровождалась повреждением кишечной стенки, у 4 интраоперационно подтверждена гематома брыжейки сигмовидной кишки.

При УЗИ в динамике в 8 случаях обнаружены признаки перитонита, причиной которого являлась травма тонкой кишки. У 7 больных при УЗИ отмечено локальное утолщение стенок тонкой (у 5) и толстой (у 2) кишки.

Ультразвуковое исследование с целью определения свободной жидкости в брюшной полости и оценки состояния паренхиматозных органов проводили по стандартной методике на приборах среднего класса, LOGIQ-5, LOGIQ-700 ACUSON Supress, конвексным датчиком 3,5 мГц и линейным датчиком 5 мГц.

Тощая кишка выявлялась при установке датчика слева в мезогастрии и гипогастрии, петли подвздошной кишки лоцировались в гипогастрии справа. Оценивали диаметр кишки, ее содержимое, толщину стенки, наличие перистальтики, состояние брыжейки. Получив изображение фрагмента кишки, особое внимание уделяли ее брыжеечному краю. Общая картина брыжейки представлялась в виде чередующихся зон пониженной и повышенной эхогенности – клетчатка, артерии, вены.

При установке датчика продольно по срединной линии осматривали брюшной отдел аорты на всем протяжении. В режиме цветового доплеровского картирования оценивали верхнюю брыжеечную артерию от устья на протяжении до брыжеечного края кишки. В норме структура клетчатки мезоколон сливается с тканями желудочно-ободочной связки и ободочной кишкой. При наличии патологии со стороны толстой кишки или воспалительной инфильтрации в мезоколон ее ткани становятся более доступными для оценки.

Исследование брыжейки сигмовидной ободочной кишки начинали с выявления нисходящей ободочной кишки с последующим переходом на сигмовидную кишку. При установке датчика слева вдоль латерального канала с его наклоном наружу выявляли нисходящий отдел ободочной кишки, перемещая датчик каудально вдоль кишки с переходом на сигмовидную кишку, оценивали ее стенки и ткани по брыжеечному краю.

Результаты исследования

По срокам обнаружения ультразвуковых признаков травмы кишки больные разделены на 3 группы: I группа – повреждения кишки и брыжейки выявлены в первые часы после травмы,



Рис. 1. Ультразвуковая картина перитонита при травме тонкой кишки:
1 — утолщение стенки тонкой кишки за счет наложений фибрина; 2 — свободная жидкость в брюшной полости неоднородного характера

II группа — в течение 2 сут, III группа — в процессе динамического наблюдения.

I группа — 22 пациента. В эту группу вошли 20 больных с гемоперитонеумом и 2 больных с обнаруженными в первые 2 часа после травмы гематомами брыжейки тонкой кишки.

II группа — включала 10 больных. При динамическом ультразвуковом контроле у 8 отмечено увеличение количества жидкости в брюшной полости, появились фрагментарное утолщение париетального листка брюшины и наложения фибрина в виде структур повышенной эхогенности на петлях тонкой кишки, указывающие на развитие перитонита (рис. 1). УЗИ проводились 2–3 раза в день в течение первых 2 суток. На



Рис. 2. Эхограмма гематомы брыжейки тонкой кишки:
1 — петля тонкой кишки; 2 — свободная жидкость; 3 — гематома брыжейки тонкой кишки



Рис. 3. Эхограмма при травме тонкой кишки и парезе кишечника:
1 — расширенный участок тонкой кишки; 2 — локальное утолщение стенки кишки; 3 — свободная жидкость межпетельно

операции — перитонит вследствие травмы тонкой кишки.

У 2 пациентов при УЗИ на 2-е сутки обнаружена гематома стенки ободочной кишки, подтвержденная видеолапароскопически.

III группа — 17 больных. У 8 из них при УЗИ на фоне пареза кишечника, начиная со 2-х суток, отмечена инфильтрация брыжейки тонкой кишки с формированием объемного образования неправильной формы, пониженной эхогенности, слоистой структуры — гематома брыжейки без повреждения кишечной стенки (рис. 2).

У 5 человек этой группы при УЗИ кишечника в динамике на фоне нарастающего пареза с расширением петель тонкой кишки определялся



Рис. 4. Эхограмма гематомы брыжейки сигмовидной ободочной кишки:
1 — сигмовидная кишка; 2 — гематома брыжейки

фрагмент тонкой кишки с суженным просветом, локальным утолщением стенок до 4–7 мм и наличием минимального количества свободной жидкости межпетельно, найдены признаки инфильтрации тканей брыжейки тонкой кишки (рис. 3).

У 4 пациентов имелась гематома мезоколон и брыжейки сигмовидной ободочной кишки, у одного из них в виде объемного образования пониженной эхогенности, слоистой структуры с распластаным на нем фрагментом сигмовидной кишки с утолщенными стенками (рис. 4). При наблюдении за выявленным образованием при УЗИ на 3-и сутки зафиксировано увеличение его размеров и снижение эхогенности до жидкостных значений. Под ультразвуковым наведением осуществлено дренирование гематомы брыжейки, содержимым которой являлась гемолизированная кровь.

Обсуждение результатов исследования

При анализе нашего материала определены косвенные и прямые ультразвуковые признаки травмы кишечника и брыжеек.

Прямые признаки: дефект стенки тонкой кишки (1 больной), локальное утолщение и расслоение кишечной стенки (7), гематома кишечной стенки (3), гематома брыжейки кишечника (12).

К косвенным признакам отнесены: свободная жидкость в брюшной полости (44 пациента), динамическая кишечная непроходимость (17), инфильтрация тканей брыжейки тонкой кишки (6), появление мелких плотных частиц в содержимом брюшной полости и утолщение листков брюшины — перитонит (8).

При ультразвуковом исследовании в динамике на протяжении 3 и более суток у 12 больных отмечено увеличение размеров объемных образований в брыжейке с нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника. Поскольку гематома брыжейки, даже без повреждения кишечной стенки, в ранние сроки после травмы приводила к тяжелым функциональным нарушениям *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), 10 пациентам выполнены лапаротомия и назоинтестинальная интубация тонкой кишки. В одном случае проводилось малоинвазивное вмешательство, одному пациенту — видеолапароскопия.

На фоне нарастающего пареза кишечника у 5 человек наблюдалось локальное утолщение стенки тонкой кишки с зонами пониженной эхогенности в брыжейке (геморрагическое пропитывание) с минимальным количеством свободной



Рис. 5. Эхограмма петли тонкой кишки с отеком подслизистого слоя:
1 — просвет кишки; 2 — стенка кишки

жидкости в брюшной полости. Больные оперированы, обнаружена травма тонкой кишки. В 2 случаях проведен дифференциальный диагноз с неокклюзионным нарушением кровообращения в слизистой оболочке кишки на фоне динамической кишечной непроходимости, так как в гипогастрии выявлялась петля тонкой кишки с утолщенными до 7 мм стенками с наличием гипозоногенной зоны в подслизистом слое. Слизистая тонкой кишки представляла собой гиперэхогенную «волнистую» линию, встречающуюся при неокклюзионном нарушении кровообращения тонкой кишки (рис. 5). Интраоперационно эти данные расценены хирургами как ушиб кишечной стенки.

Выводы

1. Прямым признаком травмы кишечника при закрытой травме живота является локальное утолщение кишечной стенки слоистой структуры с минимальным количеством свободной жидкости в брюшной полости на фоне нарастающей динамической кишечной непроходимости.

2. Для гематомы брыжейки тонкой или толстой кишки характерно выявление объемного образования неоднородной структуры средней и пониженной эхогенности, располагающегося в тканях брыжейки и смещающего фрагмент кишки.

3. Свободная жидкость в брюшной полости неоднородного характера с взвесью мелких плотных частиц, утолщение стенок тонкой кишки за счет структур повышенной эхогенности, нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ — указывают на травму полого органа с развивающимся перитонитом.

Список литературы

1. Абакумов М.М., Лебедев И.В., Малаρχук В.И. Диагностика и лечение повреждений живота // Хирургия. — 2001. — № 6. — С. 24–28.

1. *Abakumov M.M., Lebedev I.V., Malyarchuk V.I.* The diagnostics and the treatment of the abdominal injuries // *Khirurgia*. — 2001. — № 6. — P. 24–28. [in Russian]

2. Абдурахманова С.Р. Особенности диагностики закрытой травмы кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2006.

2. *Abdurakhmanova S.R.* The peculiarities of the diagnostics of the closed intestinal injury: The synopsis of the thesis. ... of the Candidate of Medical Sciences, 2006. [in Russian]

3. Байбулатов Р.Ш. Хирургическое лечение повреждений тонкой кишки при закрытой травме живота на фоне перитонита и кровопотери: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 2004.

3. *Baibulatov R.Sh.* The surgical treatment of the intestinal injuries during the closed abdominal trauma on the background of peritonitis and the loss of blood: The synopsis of the thesis. ... of the Doctor of Medicine, 2004. [in Russian]

4. Горшков С.З. Закрытые повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства. — М.: Медицина, 2005. — 221 с.

4. *Gorshkov S.Z.* The closed trauma of the abdominal and retroperitoneal organs // Moscow: Meditzina, 2005. — 221 p. [in Russian]

5. Ермолов А.С., Хубутия М.Ш., Абакумов М.М. Абдоминальная травма. — М.: «Изд. дом Видар-М», 2010. — 495 с.

5. *Ermolov A.S., Khubutia M.Sh., Abakumov M.M.* The abdominal trauma. — Moscow: «Publishing House Vidar-M», 2010. — 495 p. [in Russian]

6. Колесников В.В. Диагностика и лечение тяжелой сочетанной травмы живота: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 2003.

6. *Kolesnikov V.V.* The diagnostics and the treatment of the serious concomitant abdominal trauma: The synopsis of the thesis. ... of Doctor of Medicine, 2003. [in Russian]

7. Лойт А.А., Каюков А.В., Панишин А.А. Хирургическая анатомия груди, живота, таза. — М.: МЕД пресс-информ, 2007 — 191 с.

7. *Loit A.A., Kaykov A.V., Panshine A.A.* The surgical anatomy of the thoracic and abdominal cavities and the pelvis. — Moscow: MED Press-inform, 2007 — 191 p. [in Russian]

8. Перитонит: Практик. руководство / Ред. Савельева В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. — М.: Литтерра, 2006.

8. *The Peritonitis: The Practical Guide / Eds. Savelyeva V.S., Gelfand B.R., Gelfand M.I.* — Moscow: Littera, 2006. [in Russian]

9. Scaglione M., de Lutio di Castelguidone E., Scialpi M. et al. Blunt trauma to the gastrointestinal tract and mesentery: is there a role for helical CT in the decision-making process // Eur. J. Radiol. — 2004. — Vol. 50, N 1. — P. 67–73.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.339

Влияние генетических полиморфизмов гена IL28В на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном-α

А.В. Лапшин¹, М.В. Маевская¹, В.Т. Ивашкин¹, П.О. Богомолов², И.Г. Никитин³, О.О. Знойко⁴

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Московский областной гепатологический центр
³ РГМУ им. Н.И. Пирогова
⁴ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

The impact of genetic polymorphisms of IL28B gene on the efficacy of antiviral therapy of the chronic hepatitis C by using the standard Interferon-α

A. V. Lapshin¹, M.V. Mayevskaya¹, V.T. Ivashkin¹, P.O. Bogomolov², I.G. Nikitin³, O.O. Znoyko⁴

¹ The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
² M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute
³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
⁴ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Цель исследования. Проанализировать предсказательную ценность генетических полиморфизмов в локусах rs8099917 и rs12979860 гена IL28B для оценки прогноза эффективности комбинированной

Aim of the Study. To analyze the predictive value of the genetic polymorphisms in rs8099917 and rs12979860 loci of the IL28B gene for the assessment of the efficacy prognosis of the combined antiviral

Лапшин Алексей Валерьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: ale-lapshin@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Lapshin Alexey V. — MD, assistant professor of the chair of the internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: ale-lapshin@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Street, 1, bld. 1.
Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАМН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, заведующий гепатологическим отделением КДО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель Московского областного гепатологического центра, главный гепатолог МЗ Московской области
Никитин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова
Знойко Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии факультета последипломного образования МГМСУ им. А.И. Евдокимова

противовирусной терапии на основе стандартного интерферона у пациентов с *хроническим гепатитом С* (ХГС).

Материал и методы. Проведено исследование генетических полиморфизмов IL28B у 66 ранее не леченных больных ХГС. Всем пациентам с учетом генотипа HCV-инфекции назначалась 24- либо 48-недельная противовирусная терапия стандартным интрефероном- α 2b и рибавирином. Анализ эффективности лечения проводился на основании оценки нормализации биохимических маркёров цитолиза в процессе и после лечения, а также наличия быстрого, раннего и устойчивого вирусологического ответов.

Результаты. У пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С благоприятный генотип IL28B аллелей rs12979860 и rs8099917 (CC/TT) ассоциировался со значительно более высокой частотой устойчивого вирусологического ответа, чем различные варианты неблагоприятного генотипа IL28B. У пациентов с не 1-м генотипом полиморфизм гена IL28B не оказывал влияния на эффективность противовирусной терапии.

Заключение. Исследования генетического полиморфизма указанных регионов человеческого генома показали, что положительное предсказательное значение полиморфизма IL28B у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С выше, чем у пациентов с 2-м и 3-м генотипами. Такой подход позволяет учитывать фармакоэкономический аспект лечения хронической HCV-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, генетические полиморфизмы, ген IL28B, противовирусное лечение, интерферон- α , рибавирин, вирусологический ответ.

Гепатит С остается на сегодняшний день одной из центральных проблем современной гепатологии. Массовое распространение этой инфекции, ее чрезвычайно высокая способность вызывать хроническое течение, высокая изменчивость вируса, отсутствие доступной модели для изучения заболевания, трудности создания необходимой вакцины еще долго будут определять интерес к данной проблеме [1].

Современная *противовирусная терапия* (ПВТ) *хронического гепатита С* (ХГС) позволяет добиться эрадикации вируса, предотвратить развитие тяжелых осложнений — цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и сохранить трудоспособность пациентов. На протяжении ряда лет в основе лечения гепатита С лежала монотерапия интерфероном- α [4]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) [6], противовирусная терапия представляет собой комбинацию *пегилированного интерферона с рибавирином* (ПегИФН/РБВ).

В то же время с учетом последних рекомендаций Американской ассоциации по изучению

therapy on the basis of the standard Interferon of the patients with *Chronic Hepatitis C* (CHC).

Materials and Methods. The study of IL28B genetic polymorphisms was conducted in 66 patients with HCV who did not receive the treatment earlier. The 24- week or 48-week antiviral therapy by standard Interferon- α 2b and Ribavirin was prescribed to all patients, taking into consideration the genotype of the HCV-infection. The analysis of the efficacy of the treatment was conducted on the basis of the assessment of the normalization of the biochemical cytolysis markers during and after the treatment as well as the availability of the rapid, early and stable virology response.

Results. Among the patients with 1-st HCV genotype, the favorable genotype IL28B of alleles rs12979860 and rs8099917 (CC/TT) were associated with considerably higher frequency of the stable virology response than different versions of unfavorable genotype IL28B. Among the patients who did not have 1-st genotype the polymorphisms of IL28B gene did not affect the efficacy of antiviral therapy.

Conclusion. The studies of genetic polymorphisms of the regions of human genome demonstrates that the positive predictive value of IL28B polymorphisms among the patients with 1-st HCV genotype is higher than among the patients with 2nd and 3^d genotypes. This kind of approach enables to take into account the pharmaco-economic aspect of the treatment of chronic HCV-infection.

Key words: chronic hepatitis C, genetic polymorphisms, IL28B gene, antiviral treatment, Interferon- α , Ribavirin, virology response.

болезней печени (AASLD) 2011 г. для пациентов с 1-м генотипом *вируса гепатита С* (HCV) предпочтительно назначение тройной терапии с включением прямых антивирусных агентов. При этом цель лечения состоит в достижении *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) — длительном (не менее 6 мес) после отмены курса противовирусной терапии отсутствии определяемого уровня РНК HCV в крови [5]. Тем не менее, высокая стоимость ПВТ создает проблемы в лечении части российских пациентов, поэтому не теряет актуальности использование экономически более доступных лекарственных схем [3].

Современная тактика противовирусной терапии ХГС определяется скоростью вирусологического ответа, так называемая «ответ-ориентированная терапия» (Virological response-guided therapy) — метод прогнозирования достижения УВО согласно вирусной кинетике [10], что предполагает и вирусологический контроль с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) на 4, 12 и 24-й неделе терапии. Это дает возможность оценить вирусологический ответ на лечение и определить его оптимальную продолжительность.

Главным прогностическим фактором успеха терапии является достижение *быстрого вирусологического ответа* (БВО) при использовании количественного метода ПЦР с чувствительностью ≤ 50 МЕ/мл. Достижение БВО служит предиктором наступления УВО независимо от генотипа вируса и используемых режимов лечения [6].

Очевидно, что выявление детерминант ответа на ПВТ, в том числе генетических, важно как для врача, которому необходимы критерии прогноза эффективности лечения, так и для пациента, который перед началом проведения стандартной терапии должен быть информирован о соотношении вероятности достижения УВО и риска развития побочных реакций на используемые противовирусные препараты.

В настоящее время установлено, что изменения в кластере генов цитокинов (IL28A, IL28B и IL29), локализованном на 19-й хромосоме (19q13) человека, являются основным фактором, определяющим особенности противовирусной защиты организма. Наибольшее значение имеет полиморфизм в регионе, примыкающем к гену *интерлейкина 28B* (IL28B) [7].

IL28B представляет собой интерферон- λ -3 и является лигандом цитокинового рецептора II класса. Эти лиганды, активируя синтез 2',5'-олигоаденилат-синтетазы, запускают JAK/STAT сигнальный каскад, который активирует эндонуклеазу [9]. Эндонуклеаза, в свою очередь, участвует в процессах стимуляции образования фермента протеинкиназы, который блокирует синтез вирусных белков. Показано, что полиморфизмы гена IL28B определяют как вероятность самопроизвольной элиминации HCV, так и ответ на терапию ИФН и РБВ. Кроме того, это может иметь значение и при назначении схем тройной терапии.

При изучении роли генетического полиморфизма указанных регионов человеческого генома выявлено, что положительное предсказательное значение полиморфизма гена IL28B выше, чем других базовых характеристик — предикторов успеха терапии (индекса массы тела, возраста, стадии фиброза и вирусной нагрузки) [2, 12].

У пациентов, инфицированных HCV, клинически важную роль играют две однонуклеотидные замены:

— замена цитозина на тимин (C>T), имеющая обозначение rs12979860 в базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI).

— замена тимина на гуанин (T>G), имеющая обозначение rs8099917.

У носителей генотипа rs12979860 C/C в 2 раза повышается вероятность положительного ответа на лечение ИФН и РБВ как среди пациентов европейского происхождения ($p=1,06 \cdot 10^{-25}$), так

и среди афро-американцев ($p=2,06 \cdot 10^{-3}$). Генотип C/C преимущественно выявляется также среди людей со спонтанным разрешением инфекции — иммунная система носителей аллелей CC более склонна самостоятельно побеждать вирус. Генотип rs8099917 T/T связан со спонтанным разрешением инфекции независимо от лечения [8].

Аллель G в rs8099917 является аллелем риска и ассоциирован с низким уровнем ответа на терапию ПегИФН и РБВ [11, 13].

Материал и методы исследования

Мы проанализировали собственный опыт оценки влияния генетических полиморфизмов IL28B на исходы терапии стандартным интерфероном- α в комбинации с рибавирином у 66 ранее не леченных больных ХГС, находившихся под наблюдением в трех центрах (ПМГМУ им. И.М. Сеченова, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, РГМУ им. Н.И. Пирогова). Среди обследованных было 46 мужчин и 20 женщин в возрасте от 21 года до 64 лет (средний — $34,9 \pm 9,2$ года). У всех пациентов определялись антитела к HCV и РНК HCV в сыворотке крови (количественный тест). Определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с функциями интерлейкина 28B (IL28B: rs12979860 C>T, rs8099917 T>G), проводилось методом ПЦР на оборудовании и тест-системах компании «Научно-производственная фирма ДНК-Технология» (Москва) на базе лаборатории ООО «Многопрофильная Диагностическая Лаборатория».

Схема лечения. Всем больным назначалась комбинированная ПВТ стандартным интерфероном- α 2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно и рибавирином — перорально, ежедневно, в несколько приемов в дозе, зависевшей от массы тела пациента (15 мг/кг). Длительность курса лечения определялась следующим образом: генотип 1 — 48 нед, генотипы 2 и 3 — 24 нед. В группе пациентов с 1-м генотипом при сохранении позитивного теста на РНК HCV через 24 нед от начала лечения противовирусная терапия прерывалась. Среди обследуемых больных 36 имели 1-й генотип, 30 — 2-й или 3-й.

Анализ эффективности лечения проводился на основании оценки нормализации уровня *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) в процессе и после лечения, а также наличия быстрого, раннего и устойчивого вирусологического ответа (отрицательный тест на РНК HCV через 4, 12 нед лечения и спустя 24 нед наблюдения после завершения терапии соответственно).

Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика включенных в анализ больных

Признаки	Показатели
Возраст, лет	34,9±9,2 (21–64)
Мужчины, <i>n</i> (%)	46 (60)
Женщины, <i>n</i> (%)	20 (40)
Масса тела, кг	75,8±13,7
ИМТ, кг/м ²	24,3±3,0
Медиана АЛАТ, МЕ	78 (от 32 до 506)
Стаж заболевания, годы	1,58±1,67 (от 0,5 до 9,9)
Генотип HCV, <i>n</i> (%):	
1	36 (55)
2	2 (3)
3	28 (42)
Вирусная нагрузка HCV (<i>n</i> =66), млн копий вируса в 1 мл, <i>n</i> (%):	
низкая (менее 2)	43 (65)
высокая (более 2)	23 (35)
Морфологическое исследование (<i>n</i>=66)	
Степень ИГА по R.G. Knodell, <i>n</i> (%):	
низкая	56 (85)
умеренная	10 (15)
высокая	—
Степень фиброза по V.J. Desmet, <i>n</i> (%):	
слабая	56 (85)
умеренная	8 (12)
выраженная	2 (3)

Таблица 2

Генотип IL28B у обследованных пациентов

Генотип HCV	Генотип по IL28B						Прогноз УВО	
	аллель rs12979860			аллель rs8099917			благоприятный	неблагоприятный
	CC	CT	TT	TT	TG	GG	CC/TT	CT,TT/TG,GG
1A	1	4	0	1	4	0	1	4
1B	12	16	4	18	12	1	11	20
2A, B	1	1	0	2	0	0	1	1
3	13	14	1	19	8	1	13	15

Результаты исследования и их обсуждение

Из 66 пациентов полный курс лечения закончили 54. У 11 человек оно было прекращено в связи с сохранением репликации РНК HCV через 12 либо 24 нед лечения. Следовательно, БВО, РВО и УВО можно оценить у всех включенных в анализ больных.

При оценке генотипа IL28B у 61% пациентов были выявлены неблагоприятные для достижения УВО варианты (67% — при 1-м генотипе HCV и 53,3% при 2-м и 3-м генотипах). Распределение

благоприятного и неблагоприятных для достижения УВО вариантов генотипов IL28B в группе больных, получавших лечение, представлено в табл. 2.

Через 4 нед от начала терапии АЛАТ нормализовалась у 53 (80,3%) человек (42 пациента с генотипом 1 и 24 с генотипами 2 и 3). При анализе БВО независимо от варианта генотипа IL28B необходимо отметить, что элиминация РНК HCV произошла у 24 (36%) больных: с 1-м генотипом у 5 из 36 (14%), со 2-м и 3-м генотипами у 19 из 30 (63%) — рис. 1. Через 12 нед зафиксировано увеличение количества пациентов, отвечающих на проводимую терапию: у 57 (86%) уровень АЛАТ был в пределах

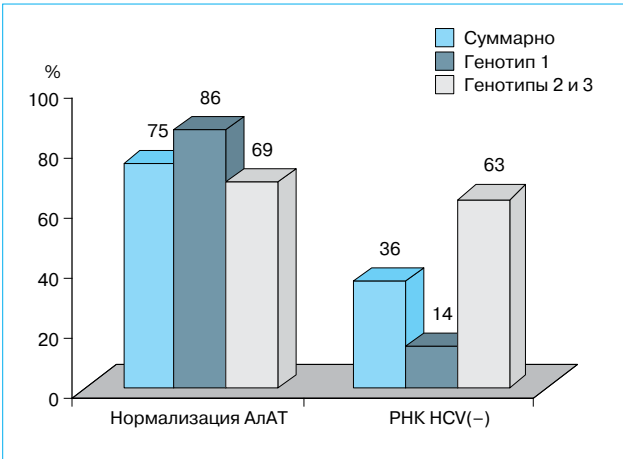


Рис. 1. Динамика АЛАТ и РНК HCV у больных через 4 нед лечения

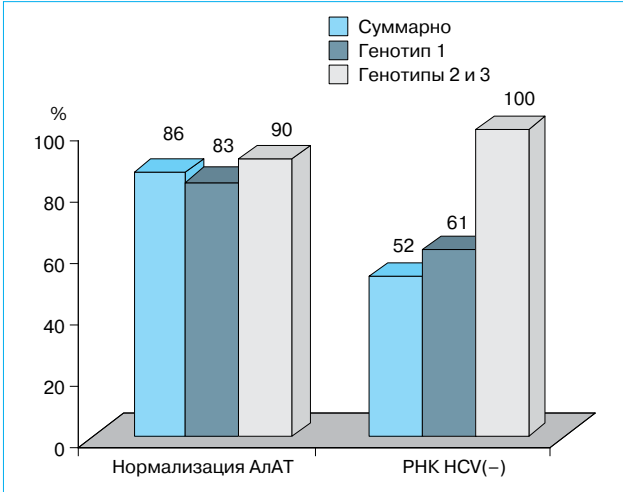


Рис. 2. Динамика АЛАТ и РНК HCV у больных через 12 нед лечения

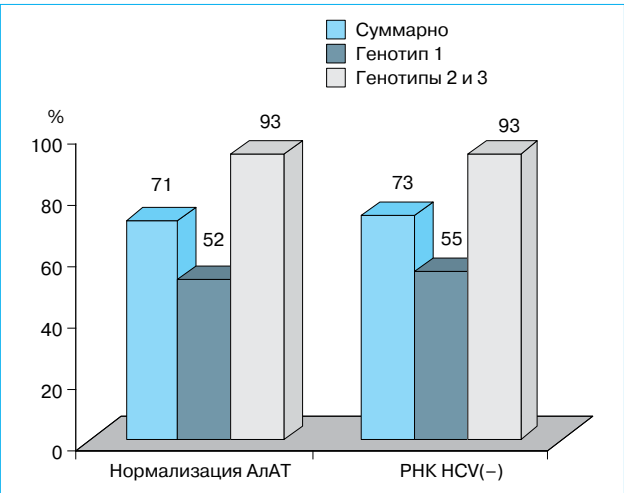


Рис. 3. Результаты устойчивого вирусологического ответа на лечение

нормальных значений. РНК HCV не определялась у 52 (79%) больных (у 22 — с 1-м генотипом и у 30 — со 2-м и 3-м генотипами) — рис. 2.

Из-за неэффективности проводимой терапии 11 пациентов с 1-м генотипом досрочно прекратили лечение, один выбыл из исследования по субъективным причинам. Полный курс лечения (1-й генотип — 48 нед, не 1-й генотип — 24 нед) завершили 54 больных (24 — с 1-м генотипом, а также все 30 пациентов со 2-м и 3-м генотипами). На сроке 24 нед у этих пациентов полностью нормализовался уровень АЛАТ. При оценке *ответа на момент окончания терапии* (ООТ) отрицательный тест на РНК HCV зафиксирован в 54 (82%) случаях. У больных с 1-м генотипом HCV нормализация АЛАТ произошла в 28 случаях из 30, исчезновение РНК HCV отмечено в 24 случаях (66,6%). У пациентов, не достигнувших элиминации вируса, даль-

Таблица 3

Анализ эффективности ПБТ в соответствии с генотипом IL28B

Аллель		Количество пациентов	БВО	РВО	ООТ	УВО	Нет УВО
1-й генотип							
СС	ТТ	12	2	11	11	10	2
СТ	ТТ	6	2	5	5	4	2
СТ	ТГ	14	1	3	4	3	11
ТТ	ТТ	1	0	1	1	1	0
ТТ	ТГ	2	0	2	2	2	0
ТТ	ГГ	1	0	0	0	0	1
Итого		36	5	22	23	20	16
Не 1-й генотип							
СС	ТТ	17	12	17	17	16	1
СТ	ТТ	4	3	4	4	4	0
СТ	ТГ	8	3	8	8	7	1
ТТ	ГГ	1	1	1	1	1	0
Итого		30	19	30	30	28	2

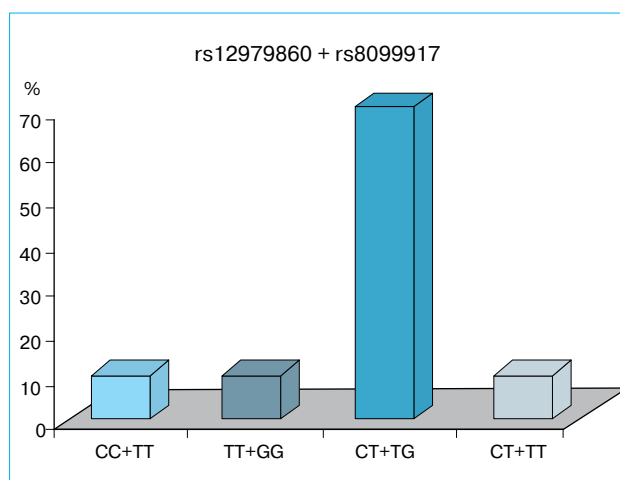


Рис. 4. Распределение генотипов по IL28B у пациентов, не ответивших на терапию

нейшее лечение было прекращено. Из 30 больных с не 1-м генотипом к 24-й неделе биохимический ответ наблюдался у 26 (87%), а вирусологический ответ — у всех пациентов.

24 больных с 1-м генотипом HCV, у которых был достигнут вирусологический ответ в указанные сроки терапии, завершили курс намеченного лечения. У 23 из них достигнуты элиминация РНК HCV и нормализация АЛАТ. Таким образом, вирусологический и биохимический ответ на сроке 48 нед получен у 23 из 36 пациентов с генотипом 1 (64%).

При оценке устойчивого вирусологического ответа эффективность терапии составила 72,7%. У 48 пациентов, достигших элиминации РНК HCV, сохранялись нормальные значения АЛАТ сыворотки крови. Через 24 нед наблюдения у 20 из 36 больных с 1-м генотипом было зафиксировано отсутствие РНК HCV (55,5%), в то же время элиминация вируса у больных с не 1-м генотипом отмечена в 28 из 30 случаев (93,3%) — рис. 3.

Переносимость лечения была хорошей. Развивавшиеся клинические и гематологические нежелательные явления не приводили к отмене терапии или уменьшению доз противовирусных препаратов.

Результаты анализа эффективности ПВТ в зависимости от полиморфизмов гена IL28B приведены в табл. 3. Как видно из представленных данных, благоприятный генотип IL28B аллелей

rs12979860 и rs8099917 (CC/TT) ассоциировался с более высокой частотой УВО, чем различные варианты неблагоприятного генотипа (СТ/ТТ, СТ/ТГ, ТТ/ТТ, ТТ/ТГ, ТТ/ГГ). Так, наличие благоприятного генотипа IL28B при 1-м генотипе HCV позволило добиться УВО в 10 из 12 случаев (83%), а при неблагоприятных генотипах — у 10 из 24 пациентов (41,7%). При оценке полиморфизмов IL28B у больных с не 1-м генотипом вируса такой связи не выявлено. Независимо от генотипа IL28B частота УВО оставалась более 90%.

В группе пациентов, досрочно прекративших лечение из-за его неэффективности, преобладал генотип СТ/ТГ (рис. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что носители благоприятных аллелей rs12979860 и rs8099917 (CC/TT) гена IL28B чаще отвечают на терапию стандартным интерфероном- α в сочетании с рибавирином в случае инфицирования 1-м генотипом HCV. В то же время у пациентов, инфицированных не 1-м генотипом вируса, достигших УВО, часто встречаются неблагоприятные варианты аллелей rs12979860 и rs8099917, что указывает на невысокую прогностическую ценность генетического исследования у этой категории больных.

Заключение

При прогнозировании ответа на лечение интерфероном- α в комбинации с рибавирином необходимо учитывать аллельные варианты в гене IL28B. Выполненные исследования позволяют предположить, что назначение стандартного ИФН и РБВ более обосновано при благоприятном генотипе CC/TT полиморфизма rs12979860 и rs8099917 и оказывается не менее эффективным, чем при использовании ПегИФН. Полученные данные следует учитывать при назначении ПВТ стандартным интерфероном и рибавирином у пациентов с 1-м генотипом HCV, что может быть экономически более обоснованным.

Тем не менее, требуются дальнейшие исследования по оценке роли полиморфизма IL28B в качестве предиктора эффективности лечения в сочетании с другими факторами, такими как фиброз печени, уровень вирусной нагрузки, наличие или отсутствие БВО на фоне ПВТ.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2005. — С. 134–150.
1. The diseases of liver and biliary tract / Ed. by Ivashkin V.T. — Moscow: «Publishing house M-Vesti», 2005. — P. 134–150. [in Russian]
2. Сюткин В.Е., Чуланов В.П., Карандашова И.В. и др. Влияние полиморфизма интерлейкина 28В на раннюю кинетику HCV у больных, получающих противови-

русную терапию после ортотопической трансплантации печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т.21, № 6. — С. 49–55.

2. Syutkin V.E., Chulanov V.P., Karandashova I.V. et al. Interleukin 28B polymorphism impact on early HCV kinetics in HCV-infected liver transplant recipients undergoing antiviral therapy // Rus. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol. — 2011. — Vol.21, № 6. — P. 49–55. [in Russian]
3. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др.

- Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 6. — С. 4–60.
3. Yuschuk N.D., Klimova Ye.A., Znoyko O.O. et al. The algorithm of viral hepatitis B and C diagnostics and treatment // Rus. J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol. — 2010. — Vol. 20, N 6. — P. 4–60. [in Russian]
 4. Carithers R.L.Jr., Emerson S.S. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials // Hepatology. — 1997. — Vol. 26, N 3 (suppl. 1). — P. 83–88.
 5. Chan Y.M.G. et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. — 2011. — Vol. 54, N 4. — P. 1433–1444.
 6. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J Hepatology. — 2011 — Vol. 55, N 2. — P. 245–264.
 7. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. — 2009. — Vol. 461, N 7262. — P. 399–401.
 8. Grebely J., Petoumenos K., Hellard M. et al. Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-

- making in recent hepatitis C virus infection // Hepatology. — 2010. — Vol. 52, N 4. — P. 1216–1224.
9. Kempuraj D., Donelan J., Frydas S. et al. Interleukin-28 and 29 (IL-28 and IL-29): new cytokines with anti-viral activities // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2004. — Vol. 17, N 2. — P. 103–106.
 10. Marcellin P., Bourliere M., Pawlotsky J.M. et al. HCV non-responder patients: definition of non-response and treatment strategy // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2007. — Vol. 31, N 8–9 (pt. 3). — P. 13–19.
 11. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138, N 4. — P. 1331–1345.
 12. Stattemayer A.F., Stauber R., Hofer H. et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — Vol. 9, N 4. — P. 344–350.
 13. Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G. et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // Nature genetics. — 2009. — Vol. 41, N 10. — P. 1100–1104.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.339

Эффективность применения
препарата пегилированного
интерферона альфа-2b «Альгерон»
в лечении хронического гепатита С

М.В. Маевская¹, О.О. Знойко², Е.А. Климова²,
С.Л. Максимов², С.Н. Кижло³, Н.А. Петроченкова⁴,
Ф.И. Нагимова⁵, Р.А. Иванов⁶, Ю.Н. Линькова⁶,
Т.В. Черновская⁶

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет» им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ
² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ
³ Санкт-Петербургское ГУЗ «Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
⁴ ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава РФ
⁵ ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» Минздрава Республики Татарстан
⁶ ЗАО «БИОКАД», РФ

Efficacy of pegylated interferon alfa-2b «Algeron»
in the treatment of chronic hepatitis C

M.V. Mayevskaya¹, O.O. Znoyko², E.A. Klimova², S.L. Maximov²,
S.N. Kizhlo³, N.A. Petrochenkova⁴, F.I. Nagimova⁵, R.A. Ivanov⁶,
Yu.N. Linkova⁶, T.V. Chernovskaya⁶

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
³ Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg
⁴ Smolensk State Medical Academy
⁵ Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the Tatarstan Republic
⁶ The Closed Joint-Stock Company «BIOCAD», Russia

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

Aim of the study. To compare efficacy and safety of Algeron 1.5 and 2.0 µg/kg with PegIntron in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C and to determine therapeutic dose of Algeron.
Materials and Methods. 150 adult treatment-naïve patients with HCV (all genotypes) were randomized into 3 groups. In the two main groups the patients received

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Maevskaya Marina V. — MD, PhD, professor of the chair of the internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: liver.ore@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Street, 1 bld. 1.

Материал и методы. В исследование включено 150 ранее не лечившихся взрослых больных ХГС (все генотипы), рандомизированных в 3 группы. В двух основных группах участники получали Альгерон в дозе 1,5 или 2,0 мкг/кг 1 раз в неделю в комбинации с рибавирином, в группе активного контроля – ПегИнtron 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю в комбинации с рибавирином. В качестве первичной конечной точки эффективности использовали частоту достижения быстрого и раннего вирусологических ответов (БВО и РВО).
Результаты. Сравнительный анализ частоты достижения вирусологических ответов после 4-й и 12-й недель терапии, биохимического ответа не выявил статистически достоверных различий между группами. БВО зарегистрирован в 64 и 56% случаев в группах пациентов, получавших соответственно 1,5 и 2,0 мкг/кг Альгерона, в группе ПегИнtrона – в 66% (mITT-анализ, p>0,05). Частота достижения РВО к 12-й неделе в группах Альгерона (независимо от назначенной дозы) составила 94%, в группе сравнения (ПегИнtron) – 88% (p>0,05). Анализ частоты наличия БВО, РВО в зависимости от генотипа вируса гепатита С (HCV) также не выявил статистических отличий между группами. Профиль безопасности использования Альгерона был аналогичен таковому у ПегИнtrона. Комплексная оценка показателей эффективности и безопасности позволила сделать вывод об оптимальной терапевтической дозе Альгерона, равной 1,5 мкг/кг/нед.
Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности Альгерона в подавлении репродукции HCV и позволяют рекомендовать использование препарата у ранее не леченных пациентов с ХГС в дозе 1,5 мкг/кг/нед в течение 24–48 нед в зависимости от генотипа HCV.
Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, цепэгинтерферон альфа-2b, Альгерон.

Центральной проблемой современной гепатологии является инфицирование вирусом гепатита С (HCV), которое затрагивает более 170 млн человек в мире [5]. Высокий потенциал хронизации HCV-инфекции (до 80%) определяет наибольший удельный вес хронического гепатита С (ХГС) в общей структуре хронических гепатитов. Актуальность данной инфекции для практического здравоохранения, помимо высокой распространенности, обусловлена поражением наиболее социально активных групп населения, отсутствием специфической вакцинации против данного заболевания, а также высокой стоимостью лечения, что определяет недоступность использования большинством пациентов стандартных методов терапии [1, 5, 8].
Эрадикация вируса гепатита С посредством использования комбинированной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином позво-

ляет достичь главной цели противовирусного лечения — увеличения продолжительности жизни за счет снижения прогрессирования заболевания печени до стадии цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [2, 9]. Согласно общепризнанным стандартам, терапией первой линии при ХГС является использование пегилированного интерферона альфа в сочетании с рибавирином. Пегилирование молекулы интерферона — одно из направлений повышения эффективности проводимой терапии, позволившее увеличить время полувыведения препарата, снизить колебания его концентраций в крови, уменьшить иммуногенность и токсичность при одновременном повышении активности *in vivo* за счет более высокой физической стабильности и устойчивости к протеолитической деградации [3].
В настоящее время российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан инновационный препарат пегилированного интерферона

альфа «Альгерон», имеющий оригинальную структуру молекулы, которому в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ присвоено *международное непатентованное наименование* (МНН) *цепегинтерферон альфа-2b* (cepeginterferon alfa-2b).

Альгерон прошел полный спектр исследований, необходимых для разработки оригинального биотехнологического препарата. Комплекс доклинических испытаний позволил продемонстрировать выраженное иммуностропное и противовирусное действие Альгерона в отсутствие значимой токсичности.

В процессе проведения I фазы клинического исследования на здоровых добровольцах определен диапазон предполагаемых терапевтических доз Альгерона, а также изучены его фармакокинетические и фармакодинамические свойства, профиль безопасности. С учетом полученных результатов представилась возможность приступить к изучению эффективности и безопасности препарата в условиях клинического исследования II–III фазы с применением стандартной схемы терапии ХГС.

Как показали многочисленные исследования, предиктором успешности лечения больных ХГС является снижение вирусной нагрузки в течение первых 12 нед комбинированной терапии, что позволяет оценить целесообразность дальнейшего продолжения лечения и диктует необходимость обязательного изучения вирусной кинетики в эти сроки [4, 6, 7]. Принимая во внимание данные факты, разработан дизайн настоящего клинического исследования, направленного на оценку эффективности и безопасности применения Альгерона в сравнении с ПегИнтроном в рамках комбинированной терапии ХГС (ClinicalTrials.gov number NCT01740089).

Материал и методы исследования

В исследование было включено 150 взрослых (в возрасте 18–70 лет) ранее не леченных препаратами интерферонов больных ХГС, в том числе с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлду–Пью). Пациенты распределялись в три группы в соотношении 1:1:1 без «ослепления». Стратификация выполнялась по четырем признакам – возрасту, полу, генотипу HCV и вирусной нагрузке.

В первую основную группу ($n=50$) вошли пациенты, которые получали Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, подкожно, в комбинации с ежедневным приемом рибавирина (Ребетол) перорально, в суточной дозе 800–1400 мг.

Во вторую основную группу ($n=50$) включались больные, которые получали Альгерон в дозе 2,0 мкг/кг 1 раз в неделю, подкожно, в комбинации с ежедневным приемом рибавирина (Ребетол) перорально в той же дозе.

Третья группа (контроль) состояла из пациентов ($n=50$), которые получали препарат сравнения – ПегИнtron в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, подкожно, также в комбинации, указанной выше.

После 12 нед лечения проводилась оценка эффективности терапии – частота достижения быстрого (после 4 нед) и раннего (после 12 нед) вирусологических ответов по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) сыворотки крови на РНК HCV (чувствительность 15 МЕ/мл). У больных с отсутствием вирусологического ответа после 12 нед *противовирусная терапия* (ПВТ) отменялась, и они выбывали из исследования; пациенты, достигшие вирусологического ответа, продолжали получать терапию в течение еще 12 или 36 нед в зависимости от генотипа HCV. Общая продолжительность противовирусного лечения стандартная: для пациентов с 1-м генотипом HCV – 48 нед, со 2-м или 3-м генотипом – 24 нед.

Гипотеза настоящего исследования состояла в том, что исследуемое лекарственное средство (Альгерон) не менее эффективно, чем препарат сравнения (ПегИнtron) в достижении первичных конечных точек. Высокая предиктивная ценность быстрого (БВО) и раннего (РВО) вирусологического ответа, выбранных в качестве первичных конечных точек, в достижении устойчивого ответа на терапию позволяет экстраполировать результаты первых 12 нед лечения на эффективность препаратов в целом.

БВО констатировался при наличии отрицательного результата ПЦР на РНК HCV (< 15 МЕ/мл) после 4 нед терапии. РВО расценивался при отрицательном результате ПЦР на РНК HCV (полный РВО) либо при снижении вирусной нагрузки в ≥ 100 раз (частичный РВО) после 12 нед лечения. Визиты пациентов в исследовательские центры осуществлялись в течение первого месяца терапии один раз в две недели, далее – один раз в месяц, в ходе визитов участникам исследования выполнялись стандартные клинико-лабораторные обследования, направленные на контроль эффективности и безопасности проводимого лечения.

Для оценки эффективности терапии использовался модифицированный ИТТ (intent-to-treat) анализ (mITT), который включал данные всех пациентов, которые были отнесены к какой-либо группе лечения (рандомизированы), получили хотя бы 1 дозу исследуемых препаратов и не были исключены в начале исследования вследствие серьезных нарушений критериев протокола. Статистическая обработка полученных результатов включала определение типа имеющихся данных и вида их распределения с применением критериев Шапиро–Уилка и Лиллефорса. В случае нормального распределения значений и равенства дисперсий (тест Левена) для оценки достоверности различий использовали классический критерий Стьюдента. Если распределение признаков отли-

чалось от нормального, применялись непараметрические критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Вилкоксона для количественных или порядковых анализируемых признаков. Точный критерий Фишера (ТКФ) использовался для любых двумерных таблиц в том случае, если хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот значение было меньше или равно 5. Критерий хи-квадрат (χ^2) применялся, когда частоты во всех ячейках таблицы ожидаемых частот были больше или равны 5 (с поправкой Йетса). Для оценки бинарных признаков использовалось соотношение шансов (OddsRatio, OR) и рассчитывались 95% *доверительные интервалы* (95% ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

В mITT-анализ вошли данные 150 пациентов, рандомизированных в три группы по 50 человек в каждой. Использование в качестве параметров стратифицирования основных предикторов, влияющих на успешность терапии, позволило равномерно распределить больных между группами по возрастному, половому признакам, генотипам HCV и уровню исходной вирусной нагрузки.

Средний возраст всех пациентов на момент включения в исследование составил 35 лет (30–41). Отмечено преобладание лиц мужского пола, которые составляли около $\frac{2}{3}$ из всей выборки больных. В каждой группе у 52–56% пациентов диагностирован 1-й генотип вируса гепатита С; высокий уровень вирусной нагрузки ($> 8 \cdot 10^5$ МЕ/мл) в сформированных группах наблюдался в 28–34% случаев.

Фармакогенетическое исследование показало отсутствие различий между группами в отношении основных детерминант ответа на лечение ХГС при анализе полиморфизма как однонуклеотидных замен rs12979860 (C>T), так и rs8099917 (T>G) гена IL28B.

Быстрый вирусологический ответ. Сравнительный анализ частоты достижения БВО не выявил статистических достоверных различий между группами, в том числе при анализе в подгруппах в зависимости от генотипа HCV.

Изучение вирусной кинетики после первых 4 нед терапии в группе пациентов, получающих Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг, продемонстрировало снижение вирусной нагрузки ниже порога детекции (15 МЕ/мл) у 32 (64%) из 50 больных (рис. 1). У 17 (34%) человек данной группы этот показатель превышал пороговые значения, однако у 13 из них он снизился более чем на $2 \log_{10}$ и только у 4 (все пациенты с 1-м генотипом HCV) – менее чем в 100 раз. Вирусная нагрузка относительно исходной у пациентов с определяемым уровнем вируса в крови после 4-недельного периода лечения снизилась в среднем в 12449,4 раза.

В группе получавших Альгерон в дозе 2,0 мкг/кг вирусная нагрузка через 4 нед снизилась до уровня менее 15 МЕ/мл у 28 (56%) из 50 больных (см. рис. 1). Из них у 22 (44%) методом ПЦР в крови найден вирус гепатита С (у 21 с 1-м генотипом и только у одного с 3-м генотипом вируса), однако у всех этих пациентов отмечалась положительная динамика – вирусная нагрузка уменьшалась в среднем в 8114,5 раза. Лишь в 6 случаях у пациентов с 1-м генотипом вируса снижение было менее чем на $2 \log_{10}$.

В третьей группе (ПегИнtron) авиремия после 4 нед зафиксирована у 33 (66%) из 50 пациентов (см. рис. 1). У 17 из 50 человек (34%), получавших ПегИнtron, отмечалась остаточная вирусемия (у 16 пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, и у одного больного с 3-м генотипом вируса). Вирусная нагрузка у данных пациентов в среднем снизилась в 750,1 раза. У 7 пациентов, не достигших БВО, снижение было менее чем на $2 \log_{10}$.

Ранний вирусологический ответ. Частота достижения РВО в группах Альгерона (независимо от назначенной дозы – 1,5 или 2,0 мкг/кг) составила 94%, в группе ПегИнтрона – 88% (mITT-анализ, двусторонний ТКФ = 0,5 при сравнении 1-й и 3-й групп и 2-й и 3-й групп). Полный РВО (снижение вирусной нагрузки ниже порога детекции 15 МЕ/мл) зарегистрирован в 88% и 84% в группах пациентов, получавших соответственно 1,5 и 2,0 мкг/кг Альгерона, в группе – ПегИнтрона – в 84%, что не имело статистически значимой разницы между всеми исследуемыми группами (см. таблицу).

Анализ частоты РВО в зависимости от генотипа HCV также не выявил статистических отличий между группами. У участников исследования 1-й группы, которым был назначен Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг, РВО наблюдался у 100% лиц с 2-м или 3-м генотипом вируса. В подгруппе с 1-м генотипом лишь у 3 больных не отмечалось РВО, в остальных 88,5% случаев ответ был достигнут

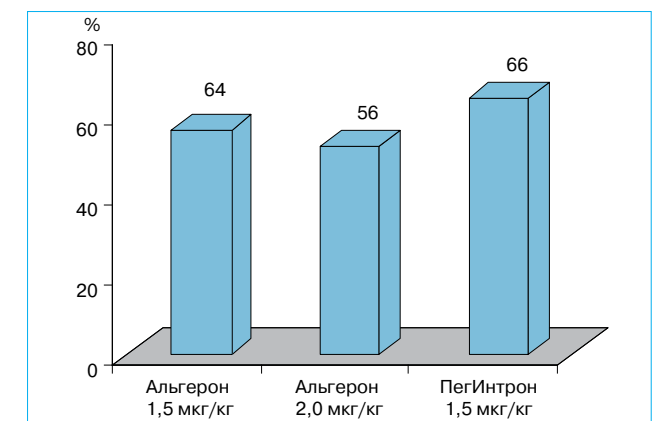


Рис. 1. Частота достижения БВО в исследуемых группах

Частота достижения РВО в исследуемых группах, %

Тип РВО	Альгерон 1,5 мкг/кг (n=50)	Альгерон 2,0 мкг/кг (n=50)	ПегИнtron 1,5 мкг/кг (n=50)
Полный (вирусная нагрузка ниже предела детекции 15 МЕ/мл)	88	84	84
Частичный (снижение исходной вирусной нагрузки $\geq 2 \log_{10}$)	6	10	4
Общее количество пациентов, достигших РВО	94	94	88

(рис. 2). Во второй группе (Альгерон 2,0 мкг/кг) РВО зафиксирован в 95,7% среди инфицированных 2-м или 3-м генотипом вируса и в 92,6% — среди пациентов с 1-м генотипом. В группе сравнения, пациенты которой получали ПегИнtron, частота РВО зарегистрирована в 95,5% случаев в популяции больных, имевших 2-й или 3-й генотип вируса, и в 82,1% среди пациентов с 1-м генотипом (см. рис. 2).

Анализ первичной конечной точки эффективности исследуемого препарата базировался на гипотезе о том, что частота достижения РВО при использовании Альгерона является не меньшей, чем при применении ПегИнтрона с рассматриваемыми клинически незначимыми отличиями, составляющими менее 20% (non-inferiority margin, $\delta = -0,2$ или -20%). Для доказательства не меньшей эффективности нижняя граница 95% ДИ для OR (соотношения шансов) между разницей в частоте достижения РВО при использовании Альгерона и ПегИнтрона должна превышать non-inferiority margin (-20%).

Поскольку частота достижения РВО при проведении mITT-анализа в группах Альгерона с различными дозовыми режимами (1,5 и 2,0 мкг/кг) была одинаковой (94%), результаты при оценке OR между первой группой (Альгерон 1,5 мкг/кг) и третьей группой (ПегИнtron), а также между

второй (Альгерон 2,0 мкг/кг) и третьей группами оказались аналогичными.

Значение OR при сопоставлении частоты РВО между исследуемыми группами составило 2,14 (95% ДИ 0,5–9,1). Это позволяет констатировать, что исследуемый препарат Альгерон в дозах 1,5 мкг/кг или 2,0 мкг/кг не менее эффективен, чем препарат сравнения ПегИнtron в достижении РВО после 12 нед терапии.

Дополнительно проанализированы значения OR при сравнении частоты БВО между первой и третьей группами — OR=1,1 (95% ДИ 0,5–2,5), а также между группой 2 и группой 3 — OR=1,5 (95% ДИ 0,7–3,4), что также свидетельствует о сопоставимости исследуемых препаратов в частоте достижения авиремии к 4-й неделе лечения.

Таким образом, на основании отсутствия статистически достоверных отличий в регистрации БВО и РВО среди пациентов, получавших Альгерон в различных дозах (1,5 и 2,0 мкг/кг) и препарат сравнения ПегИнtron, можно считать установленным, что первичные конечные точки в настоящем исследовании достигнуты.

Биохимический ответ. Вторичной конечной точкой в данном исследовании являлось доказательство отсутствия различий между группами в частоте достижения биохимического ответа к 12-й неделе терапии, который оценивался как доля больных (%) с зарегистрированным уровнем АлАТ $\leq$ верхней границы нормы к указанному сроку.

В общей сложности в группах пациентов, получавших Альгерон в дозе 1,5 мкг/кг или 2,0 мкг/кг, уровень АлАТ в пределах референсных значений после 12 нед отмечен у 35 (70%) из 50 человек, в группе ПегИнтрона — у 40 (80%) из 50: χ^2 с поправкой Йетса при сравнении первой и третьей групп, а также групп 2 и 3 составил 0,35. При анализе частоты достижения биохимического ответа в подгруппах в зависимости от генотипа HCV также не выявлено статистически значимых отличий.

Оценка безопасности. В целом все обнаруженные нежелательные явления были характерными для терапии препаратами интерферонов и рибавирина. Наиболее часто отмечался гриппоподобный синдром, имевший четкую временную связь с инъекцией пегилированного интерферона и проявлявшийся лихорадкой, головной болью, миалгией, артралгией, возникающими в течение

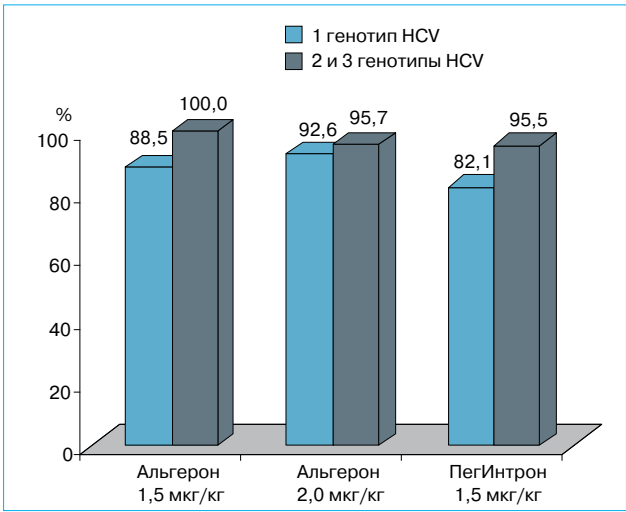


Рис. 2. Частота достижения РВО в исследуемых группах в зависимости от генотипа HCV

нескольких часов после введения интерферона и сохраняющимися, как правило, не более 2–3 сут. Профиль безопасности использования Альгерона в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг, в целом, являлся схожим и был аналогичным таковому у ПегИнтрона. Отмечена менее низкая частота регистрации гриппоподобного синдрома в группе Альгерона 1,5 мкг/кг по сравнению с группой Пегинтрона — 82 и 98% соответственно (двусторонний ТКФ=0,02). Кроме того, наблюдались различия между этими группами по частоте необходимости применения нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования симптомов в рамках гриппоподобного синдрома ($\chi^2=0,02$).

Не найдено статистически значимых различий в частоте развития лейко- и нейтропении между всеми тремя исследуемыми группами. Однако при использовании большей дозы Альгерона чаще требовалось корректировать вводимые дозы вследствие нежелательных явлений, а также применять филграстим для коррекции нейтропении. Не было обнаружено статистически значимой разницы между тремя группами в частоте и выраженности местных реакций при введении препаратов, в то же время прослеживалась тенденция к меньшей регистрации местных проявлений в первой группе Альгерона (1,5 мкг/кг) по сравнению как со второй группой Альгерона (2,0 мкг/кг), так и группой ПегИнтрона.

Выбор терапевтической дозы препарата Альгерон. Основопологающими критериями для выбора терапевтической дозы Альгерона, позволяющими прогнозировать высокую вероятность получения положительного эффекта и достаточно низкую вероятность возникновения нежелательных побочных и токсических реакций, являлись результаты I фазы клинического исследования препарата. В рамках исследования I фазы был определен диапазон возможных терапевтических доз, который базировался на интегральной оценке уровня интерферона- α в сыворотке крови, величины максимального прироста неоптерина и параметров переносимости здоровыми добровольцами.

Выбранные для проведения исследования II–III фазы предполагаемые дозы Альгерона (1,5 и 2,0 мкг/кг) являлись более низкими, чем максимально переносимая (3,0 мкг/кг) и превышали минимально эффективную дозу (1,0 мкг/кг), что соответствует алгоритму определения терапевтической дозы лекарственных средств.

На основании полученных результатов, свидетельствующих об отсутствии разницы в достижении БВО, РВО, биохимического ответа, а также с учетом более благоприятного профиля безопасности меньшей дозировки исследуемого препарата выбрана терапевтическая доза Альгерона 1,5 мкг/кг/нед.

Итак, в настоящем исследовании гипотеза состояла в том, что терапевтическая эффективность разработанного ЗАО «БИОКАД» (Россия)

препарата Альгерон (МНН: цепэгинтерферон альфа-2b), оцениваемая по частоте достижения БВО (отрицательный результат ПЦР на РНК HCV после 4 нед лечения), РВО (отрицательный результат ПЦР на РНК HCV либо снижение вирусной нагрузки в ≥ 100 раз после 12 нед лечения) и биохимического ответа (нормализация уровня трансаминаз к 12-й неделе терапии), а также профиль безопасности препарата, как минимум, не будут уступать аналогичным параметрам у разрешенного к медицинскому применению препарата ПегИнtron. Для определения оптимальной дозы Альгерона, позволяющей достичь наибольшей эффективности и безопасности в терапии ХГС, были сформированы две группы пациентов, получавших Альгерон в двух дозах из предполагаемого терапевтического диапазона (1,5 мкг/кг и 2,0 мкг/кг).

Высокая предиктивная ценность РВО, а также БВО и нормализации АлАТ к 12-й неделе терапии (биохимический ответ) в успешности проводимого лечения и достижении устойчивого вирусологического ответа позволила использовать перечисленные параметры в качестве конечных точек исследования.

Установлено отсутствие различий в частоте достижения БВО, РВО между группами пациентов, получавших терапию Альгероном в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг и ПегИнтроном, в том числе при анализе полученных результатов в подгруппах больных в зависимости от генотипа вируса гепатита С. Из этого следует, что первичные конечные точки изучения эффективности исследуемых препаратов достигнуты. На основании отсутствия статистически достоверных различий между тремя группами пациентов в частоте биохимического ответа после 12 нед лечения сделан вывод о достижении вторичной конечной точки исследования.

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

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что препарат пегилированного интерферона альфа-2b Альгерон (ЗАО «БИОКАД», Россия) является эффективным и безопасным средством терапии хронической HCV-инфекции, не уступая по данным параметрам зарегистрированному препарату ПегИнtron, признанному стандартным средством лечения гепатита С.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение Альгерона в дозе 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином в лечении ХГС у ранее не применявших ПВТ пациентов.

Выводы

1. Применение препарата Альгерон в дозах 1,5 и 2,0 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином в дозе 800–1400 мг/сут в рамках терапии ХГС у ранее не леченных пациентов характеризуется высокой эффективностью в достижении БВО, РВО и биохимического ответа. Статистически значимых различий по данным параметрам с препаратом сравнения ПегИнtron не обнаружено.
2. Использование Альгерона в лечении больных ХГС характеризуется приемлемым профилем безопасности с наличием присущих всем парентерально вводимым препаратам интерферона неже-

лательных явлений. При сравнительной оценке выраженности и частоты развития нежелательных реакций можно констатировать, что в целом они сопоставимы с таковыми при использовании зарегистрированного препарата ПегИнtron.

3. Высокая эффективность Альгерона в достижении БВО и РВО, а также высокая предсказательная ценность в успешности достижения устойчивого вирусологического ответа при лечении HCV-инфекции позволяют рекомендовать применение данного препарата в дозе 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином для лечения хронического гепатита С у ранее не применявших ПВТ пациентов.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С // Клин. гепатол. – 2010. – № 3. – С. 3–11.

1. *Abdurakhmanov D.T.* The Prospects of the treatment of chronic hepatitis C // The Clinical Hepatology. – 2010. – N 3. – P. 3–11. [in Russian]

2. Мoiseev С.В. Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований. Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 3, № 8. – С. 52–57.

2. *Moissejev S.V.* The treatment of the chronic hepatitis C: the results of the randomized controlled studies // The Infectious diseases. – 2010. – Vol. 3, N 8. – P. 52–57. [in Russian]

3. Никитин И.Г., Сторожаков Т.Н. Пегилированные лекарственные препараты: современное состояние проблемы и перспективы // Информ. бюл. «Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы». – 2001. – Т. 3, № 13.

3. *Nikitin IG., Storozhkov TN.* The Pegylated medications: the modern condition of their problem and the Prospects / The Information Bulletin. «The Viral Hepatitis: The Achievements and The Prospects». – 2001. – Vol. 3, N 13. [in Russian]

4. *Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update AASLD practice guidelines // Hepatology. – 2009. – Vol. 49, N 4. – P. 1335–1374.

5. *Lavanchy D.* The global burdgen of hepatitis C // Liver Int. – 2009. – Vol. 29 (suppl 1). – P. 74–81.

6. *Lee S.S., Heathcote E.J., Reddy K.R., et al.* Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD) // J Hepatol. – 2002. – Vol. 37, N 4. – P. 500–506.

7. *Marcellin P., Jensen D.M., Hadziyannis S.J., Ferenci P.* Differentiation of early virologic response (EVR) into RVR, complete EVR (cEVR) and partial EVR (pEVR) allows for a more precise prediction of SVR in HCV genotype 1 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) and ribavirin (COPEGUS). 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) November 2-6, 2007 Boston, MA.

8. *Sheppard C.W., Finelli L., Alter M.J.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection // Lancet Infect. Dis. – 2005. – Vol. 5. – P. 558–567.

9. *Yu M.L., Lin S.M., Chuang W.L., et al.* A sustained virological response to interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicenter study in Taiwan // Antivir. Ther. – 2006. – Vol. 11. – P. 985–994.

УДК 616.36-003.826-085.27

Влияние урсодезоксихолево́й кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом

И.В. Маев¹, Ю.А. Кучерявый¹, С.В. Морозов^{1,2}, М.Г. Сайдуллаева³, М.Л. Ахтаева³, Н.Ю. Стукова⁴, Е.А. Краснякова⁵

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ
² ФГБУ «НИИ питания» РАМН
³ ГОУ ВПО «Чеченский государственный университет», г. Грозный
⁴ НУЗ «Центральная клиническая больница им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», Москва
⁵ ОАО «Лечебный центр», Москва

The impact of the ursodeoxycholic acid as monotherapy and in the combination with the lactulose on the biochemical blood tests values of the nonalcoholic steatohepatitis patients

I.V. Mayev¹, Yu.A.Kucheryavyy¹, S.V. Morozov^{1,2}, M.G. Saidullayeva³, M.L. Akhtayeva³, N.Yu. Stukova⁴, E.A. Krasnyakova⁵

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
² Research Institute of Nutrition of Russian Academy of Medical Sciences
³ Chechen State University, Grozny
⁴ N.A. Semashko Central Clinical Hospital of the Open Joint-Stock Company «Russian Railways», Moscow
⁵ Open Joint-Stock Company «Lechebny tsentr», Moscow

Цель исследования. В связи с тем, что использование препаратов урсодезоксихолево́й кислоты (УДХК) в качестве монотерапии или в комбинации с лактулозой при лечении больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) изучено недостаточно, стояла задача оценить влияние 90-дневной терапии препаратом Урсолив® (20 мг/кг в сутки УДХК и 25 мг/кг в сутки лактулозы) на биохимические показатели

Aim of the Study. The administration of *ursodeoxycholic acid* (UDCA) as monotherapy or in combination with lactulose for the treatment of the patients with *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) has been studied insufficiently. The aim was to assess the impact of the 90-day therapy with Ursoliv® drug (20 mg/kg per day of the UDCA and 25 mg/kg per day of the lactulose) on the biochemical blood tests values of the NASH patients

Маев Игорь Вениаминович — профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Контактная информация: proped@mail.ru
Mayev Igor V. — MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Contact information: proped@mail.ru
Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Контактная информация: proped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1
Kucheryavyy Yury A. — MD, associate professor of the chair of the propedeutics of internal diseases and gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Contact information: proped@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20/1.

крови у пациентов с НАСГ в сравнении с препаратом Урсосан® (20 мг/кг в сутки УДХК).

Материал и методы. В открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование без контроля включено 60 пациентов с НАСГ, которые были разделены на 2 равные группы. 1-я группа получала лечение препаратом «Урсолив®», 2-я группа – «Урсосан®». Оценивали исходные, через 45 и 90 дней от начала лечения лабораторные показатели – маркёры цитолиза, холестаза, липидного обмена.

Результаты. На фоне лечения отмечалась достоверная по сравнению с исходными значениями динамика биохимических показателей цитолиза (снижение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы), холестаза (гамма-глутамилтранспептидазы), положительные изменения в липидном профиле крови (повышение концентрации липопротеидов высокой плотности и снижение общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов) в обеих группах. Была выявлена тенденция к более выраженному влиянию комбинации УДХК и лактулозы (Урсолив) относительно монотерапии УДХК (Урсосан) на анализируемые биохимические параметры. Однако статистическая достоверность достигнута не была, что, возможно, объясняется особенностями выборки.

Выводы. Использование препаратов УДХК в дозе 20 мг/кг в сутки в качестве монотерапии больных НАСГ, а также в комбинации с лактулозой (25 мг/кг в сутки) характеризуется выраженным положительным влиянием на лабораторные показатели цитолиза, холестаза, липидного обмена. Высокие дозы УДХК и УДХК в сочетании с лактулозой могут быть рекомендованы для лечения больных НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, лактулоза, урсодезоксихолевая кислота, «Урсолив®», «Урсосан®».

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – одна из форм *неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)*, при которой наряду с макровезикулярным стеатозом в ткани печени происходят воспалительно-некротические процессы в отсутствие токсического воздействия алкоголя [4, 5] с прогрессированием фиброза, формированием *цирроза печени (ЦП)* и высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [10, 32]. Заболевание широко распространено – встречается у 19% пациентов с избыточной и у 2,7% с нормальной массой тела [9]; распространенность стеатогепатита среди населения России составляет 16,5%, а цирроз печени в исходе НАСГ – 2,9% [22].

В значительной степени этиология НАСГ остается неясной, но, вероятно, является многофакторной. Различные взаимосвязи с проявлениями инсулинорезистентности позволяют рассматривать НАСГ как поражение печени при метаболическом синдроме, типичными признаками которого слу-

in comparison with the Ursosan® drug (20 mg/kg per day of UDCA).

Materials and methods. 60 patients with the NASH were included into the open randomized prospective comparative study without applying control. The patients were separated into 2 equal groups. The 1st group was administered Ursoliv®, and the 2nd group – Ursosan®. The baseline laboratory tests – markers of cytolysis and cholestasis, lipid profiles – and after 45 and 90 days of the treatment were assessed.

Results. The credible dynamic of the biochemical tests values of the cytolysis as compared with the baseline (the reducing of the activity of the alanine transaminase and the aspartate transaminase) and of the cholestasis (gamma-glutamyl transpeptidase) was observed; the positive changes in the lipid profile (the increase in the concentration of the high density lipoproteins and the reduction in the total cholesterol, the low density lipoproteins, the very low density lipoproteins and triglycerides) were seen during the treatment in both groups. The tendency towards the more expressed impact of the combination of UDCA and lactulose (Ursoliv®) in comparison to the monotherapy by UDCA (Ursosan®) on the biochemical parameters were discovered. However, the statistical credibility was not reached, which, probably, can be explained by the peculiarities of the sampling.

Conclusions. The administration of the UDCA in the dosage of 20 mg/kg per day as monotherapy as well as in the combination with the lactulose (25 mg/kg per day) in the patients with NASH is characterized by the expressed positive impact on the laboratory markers of cytolysis, cholestasis and the lipid profile. The higher dosages of the UDCA and of the UDCA in combination with the lactulose can be recommended for the treatment of the NASH patients.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, lactulose, ursodeoxycholic acid, Ursoliv®, Ursosan®.

жат ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия [8,12].

Современной моделью патогенеза НАЖБП является теория «двух ударов» (Day С.Р., James O.F.W, 1998). Она заключается в том, что при нарастании ожирения, особенно висцерального, увеличиваются интенсивность липолиза в жировой ткани и поступление в печень *свободных жирных кислот (СЖК)*, вследствие чего формируется жировая дистрофия гепатоцитов, что и рассматривается как «первый удар» [6]. СЖК обладают прямой (детергентный эффект) и опосредованной (продуктами окисления липидов) токсичностью, что приводит к ингибированию K^+/Na^+ -АТФ-азы, угнетению гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования, активации PPAR-альфа пути утилизации избытка СЖК [20, 33]. При нарушении механизмов защиты от опосредованной токсичности СЖК (белки, связывающие митохондриальное бета-окисление, антиоксиданты, альтернативные пути метаболизма

СЖК в пероксисомах и микросомах) происходит прямое или индуцированное окислительным стрессом повреждение митохондрий и апоптоз или некроз гепатоцитов, т. е. развивается «второй удар» с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита [1, 33].

Цель терапевтической тактики при НАСГ состоит в том, чтобы остановить прогрессирование болезни и по возможности предотвратить развитие цирроза. Безусловно, для эффективного лечения больных НАСГ необходим комплексный подход, в частности снижение массы тела, коррекция гиперлипидемии (назначение статинов) и гипергликемии (прием средств, повышающих чувствительность рецепторов к инсулину). Помочь в лечении могут также препараты, обладающие гепатопротективным и антиапоптотическим эффектами, например *урсодезоксихолевая кислота (УДХК)*, а также средства, обладающие пребиотическими свойствами (например, лактулоза) [9, 26, 34, 36, 37].

Несмотря на недостоверные изменения биохимических показателей крови и гистологической картины печени у больных НАСГ, зарегистрированные при использовании УДХК в стандартных дозах (13–15 мг/кг) по сравнению с плацебо в крупных рандомизированных исследованиях [27], опубликованные в последние годы результаты пилотных [9] и рандомизированных [26] исследований с применением более высоких доз УДХК (28–32 мг/кг массы тела) в качестве монотерапии свидетельствуют о том, что подобный подход все же позволяет добиться положительного влияния на эти параметры [9, 26].

Использование лактулозы при НАСГ имеет ряд физиологических обоснований. В частности, коррекция эндотоксемии (восстановление микробиоценоза, разрешение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке) при назначении лактулозы и/или коротких курсов антибактериальных препаратов может уменьшить антигенную нагрузку на печень. Сведения о применении этого препарата при НАСГ в качестве монотерапии немногочисленны [6, 18, 39], а в комбинации с УДХК данный препарат практически не изучен – первые результаты опубликованы совсем недавно [7].

Таким образом, очевидна целесообразность сочетанного использования УДХК и лактулозы, действие которых при длительном применении может повысить эффективность лечения больных НАСГ. В то же время данные о схемах терапии с использованием обоих компонентов малочисленны, что обусловило актуальность настоящего исследования.

Цель работы – оценить влияние длительного лечения препаратами УДХК в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови у пациентов с НАСГ.

Материал и методы исследования

Проведено открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование без контроля в двух параллельных группах больных НАСГ по 30 человек в каждой.

Первая группа получала Урсолив® (суточная доза зависит от массы тела – 20 мг/кг УДХК и 25 мг/кг лактулозы), вторая группа принимала Урсосан® (суточная доза 20 мг/кг УДХК). Лечение проводилось в течение 90 дней.

Перед назначением терапии собиралась исходная информация о пациенте, включающая демографические данные (пол, дата рождения, масса тела, рост, табакокурение), а также проводился полный физикальный осмотр с оценкой критериев включения/невключения в исследование.

Критерии включения:

- возраст от 20 до 70 лет;
- установленный диагноз НАСГ с наличием:
 - эхографических признаков НАЖБП/НАСГ (по данным УЗИ);
 - повышенных показателей активности аминотрансфераз более 2 норм;
 - избыточной массы тела или ожирения – *индекс массы тела (ИМТ)* 25,1–34,9;
 - признаков синдрома инсулинорезистентности (значения индекса НОМА более 2,7) и/или сахарного диабета, и/или гиперхолестеринемии;
 - соотношения длины окружности талии к длине окружности бедер более 1,0 для мужчин и 0,8 для женщин;
 - отсутствие признаков злоупотребления алкоголем по данным опросников CAGE и AUDIT.

Критерии невключения:

- наличие признаков патологии печени, отличной от НАСГ (в том числе алкогольный гепатит, хронические гепатиты В и С, аутоиммунные и опухолевые поражения печени, тесзаурисмозы);
- значимое снижение ИМТ в течение 3 мес до рандомизации;
- наличие одного и более конкрементов в общем желчном протоке (по данным УЗИ) и другие причины обструкции желчевыводящих путей;
- хирургические вмешательства на печени, желчевыводящих путях, поджелудочной железе, двенадцатиперстной кишке и желудке в анамнезе;
- сопутствующая соматическая патология или состояния, которые, по мнению исследователя, затрудняют интерпретацию результатов лечения или приводят к невозможности проведения процедур в рамках настоящего клинического исследования:
 - тяжелые иммунодефицитные состояния;
 - онкологические заболевания;

Таблица 1

Визиты пациентов и процедуры исследования

Процедура	Визит 1, 0–7 дней	Визит 2, 1-й день	Визит 3, 45±3 день	Визит 4, 90±3 день
Рандомизация		✓		
Общий анализ крови	✓			✓
Биохимический анализ крови, липидограмма	✓		✓	✓
Анализ крови на антитела к ВИЧ, гепатиты	✓			
Ультразвуковая холецистография	✓			✓
УЗИ органов брюшной полости	✓			✓

- активный туберкулез;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- сердечная недостаточность III–IV степени по NYHA;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- наркотическая зависимость;
- длительная терапия препаратами желчных кислот в анамнезе;
- одновременный прием, а также прием менее чем за один месяц до включения пациента в исследование пре- и пробиотиков, энтеросорбентов, антибактериальных средств, препаратов желчных кислот, лекарств с потенциальным гепатопротекторным действием, метформина, фибратов, статинов, пероральных контрацептивов;
- индивидуальная непереносимость УДХК и/или лактулозы;
- беременность и период лактации.

Схема визитов и процедур. Соответствие критериям включения/невключения оценивалось по результатам физикального обследования, лабораторным и инструментальным данным, полученным во время 1-го (скринингового) визита. Рандомизация (методом конвертов) проводилась на 2-м визите пациента к врачу. Схемы визитов и процедур представлены в табл. 1 и на рис. 1.

В соответствии с рандомизационным кодом назначались Урсолив® (ОАО «АВВА Рус», Россия) в капсулах по 250 мг (средняя доза действующих веществ составила 20±3,4 мг/кг/сут УДХК и 25±3,7 мг/кг/сут лактулозы) или Урсосан® («Pro. Med.CSPraha», Чехия) в капсулах по 250 мг (в дозе 20±3,2 мг/кг/сут УДХК) — см. рис. 1.

Сопутствующая терапия допускаемыми протоколом исследования препаратами (антигипертензивные средства, назначенная ранее инсулинотерапия) существенно не различалась у пациентов обеих групп. В ходе исследования не проводилась коррекция диеты, на рандомизационном визите давались общие рекомендации по питанию, характеризовавшиеся ограничением употребления легко усваиваемых углеводов и жиров, запрещались любые алкогольные напитки. Влияние рациона больных на показатели ИМТ и динамику лабораторных параметров в настоящем исследовании не оценивалось.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи набора прикладных программ MS Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Для сравнения групп по количественным признакам применялся U-критерий Манна–Уитни (для независимых групп), для сравнения показателей в динамике внутри групп — критерий

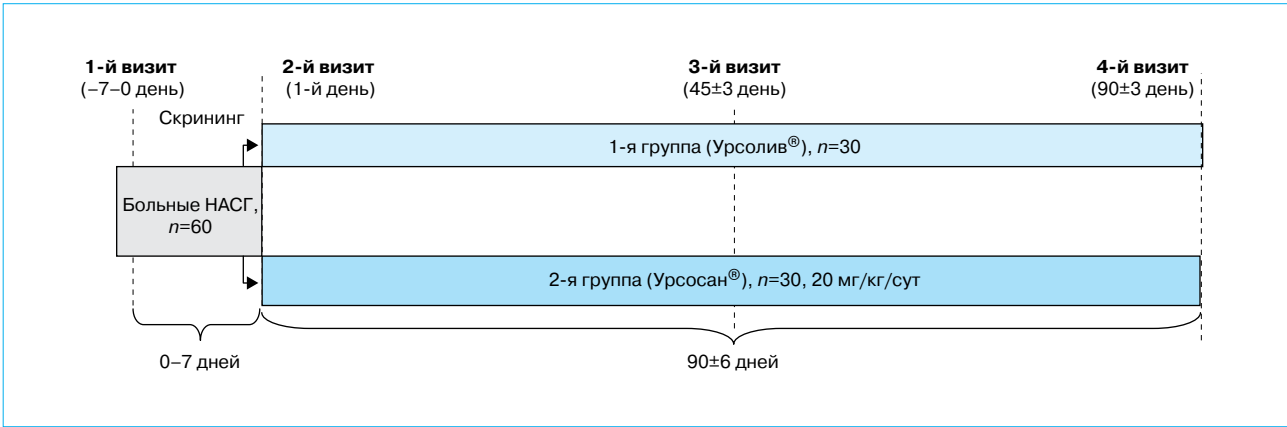


Рис. 1. Схема исследования. На скрининг (визит 1) отводилось не более 1 недели, после рандомизации (визит 2, 1-й день, начало приема препарата, две параллельные группы) предусматривался контрольный (визит 3, 45-й день) и завершающий визит (визит 4, 90-й день)

Таблица 2

Биохимические показатели крови больных до начала лечения, $M \pm m$

Показатель	Общая выборка, $n=60$	Урсолив, $n=30$	Урсосан, $n=30$	p (Урсолив/Урсосан)
АЛАТ, ЕД/л	136,0±70,4	138,5±66,0	133,5±75,6	0,9
АсАТ, ЕД/л	72,0±15,9	74,5±11,7	68,0±19,4	0,2
ЩФ, ЕД/л	214,0±59,5	197,0±52,2	239,5±61,8	0,006
ГГТП, ЕД/л	76,5±93,7	83,0±97,9	71,5±90,7	0,12
Билирубин общий, мкмоль/л	11,0±4,4	10,0±3,4	13,5±4,8	0,03
Холестерин общий, ммоль/л	6,6±0,8	6,5±0,6	6,9±0,9	0,16
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,2±0,2	1,3±0,3	0,044
ЛПНП, ммоль/л	4,3±0,8	4,3±0,7	4,3 ±1,0	0,93
ЛПОНП, ммоль/л	0,9±0,3	0,9±0,3	0,9±0,3	0,76
Триглицериды, ммоль/л	2,2±0,6	2,1±0,5	2,2±0,7	0,61

Примечания: АЛАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ЛПОНП — липопroteиды очень низкой плотности, ЛПНП — липопroteиды низкой плотности, ЛПВП — липопroteиды высокой плотности, p — критерий статистической значимости различий между группами, получавшими в последующем Урсосан и Урсолив (U-критерий Манна–Уитни).

Вилкоксона, для сравнения по бинарным признакам — Cochrane Q test. Различия между несколькими группами показателей изучали с помощью метода ANOVA Краскела–Уоллиса. Полученные различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$. При множественных парных сравнениях использовалась поправка Бонферони.

Этические аспекты проведения исследования. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), с правилами Качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС, и требованиями национального Российского законодательства. Протокол исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике (ЛЭК НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»); процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства.

Результаты исследования

Общая характеристика исследуемых групп

В исследование включены 60 человек, соответствовавшие критериям включения. Средний возраст обследованных составил 41,5±8,8 года. Преимущественно молодой возраст может быть объяснен критериями включения/невключения в исследование. Достоверных различий по возрасту в выделенных группах не отмечено (39,5±9,7

года у получавших Урсолив и 42,5±7,98 года у получавших Урсосан, $p=0,644$). Половой состав отличался между группами: среди тех, кто был рандомизирован в группу, получавшую Урсолив, вошли 8 мужчин и 22 женщины, в группе, получавшей лечение Урсосаном, — 21 мужчина и 9 женщин.

Избыточная масса тела была характерна для выборки в целом — средний индекс массы тела (ИМТ) составил 29,0±2,8 кг/м². При этом ИМТ в группе больных, получавших Урсолив, был исходно более высоким, чем в группе, получавшей Урсосан: 29,35±3,24 кг/м² по сравнению с 27,8±2,02 кг/м², $p=0,02$. К концу исследования зафиксировано недостоверное снижение ИМТ до 29,35±3,33 кг/м² ($p=0,043$) у больных, получавших Урсолив, в то время как в группе больных, получавших Урсосан, ИМТ снизился достоверно (с 27,8±2,02 до 27,45±2,05 кг/м², $p=0,02$). При межгрупповом сравнении ИМТ в конце лечения сохранялись достоверные отличия между группами ($p=0,01$).

Результаты лабораторных исследований, полученные у пациентов исходно, представлены в табл. 2.

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения

Маркёры цитолиза

Как в группе, получавшей Урсолив, так и в группе, получавшей Урсосан, отмечалось достоверное последовательное снижение активности и АЛАТ, и АсАТ: выявлены достоверные отличия между значениями этих лабораторных маркёров, полученными на визитах 1 и 3, а также 3 и 4 (во всех случаях $p < 0,0001$). Аналогично получены

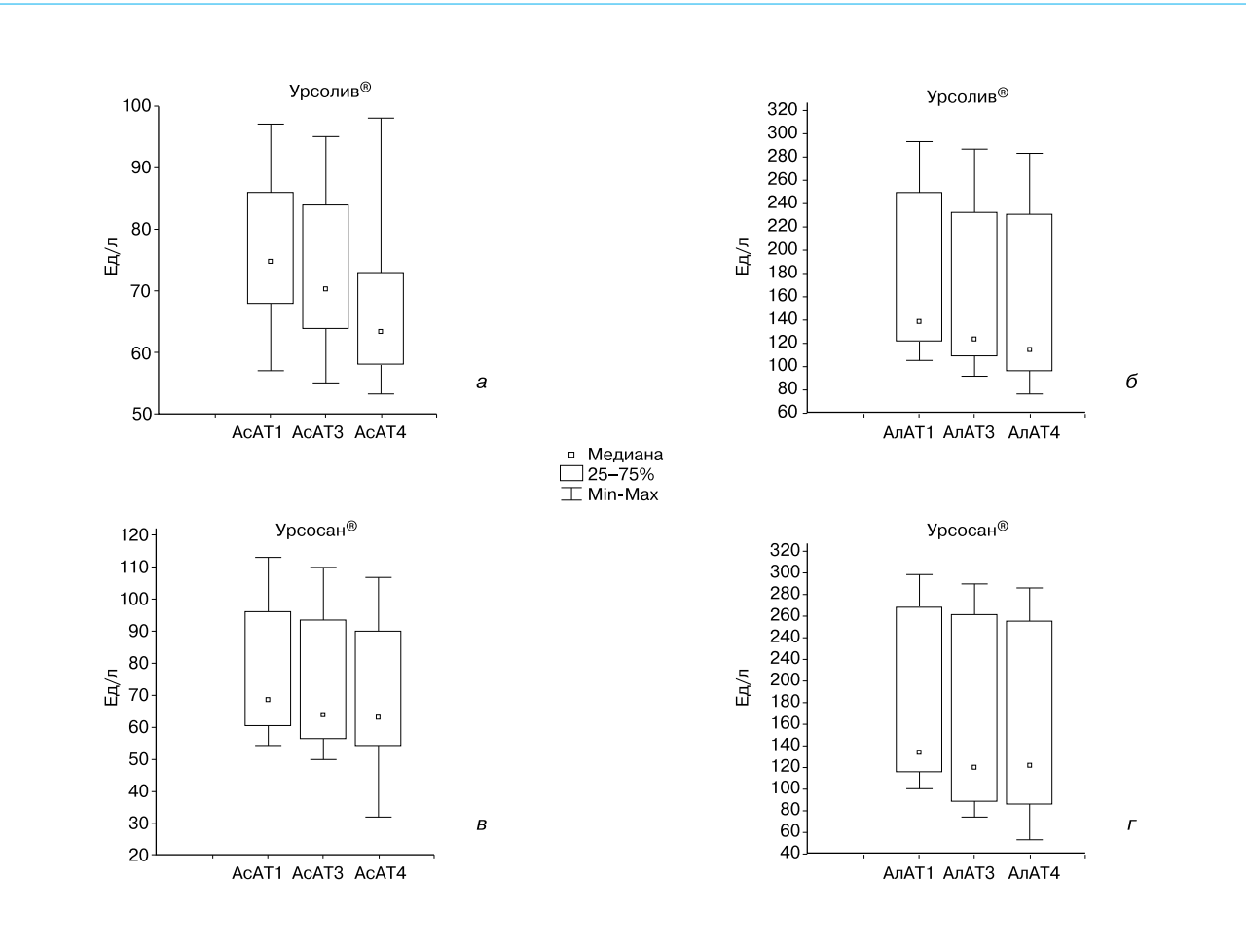


Рис. 2. Динамика сывороточных аминотрансфераз в группах наблюдения: а – АсАТ в группе Урсолива (n=30), б – АлАТ в группе Урсолива (n=30), в – АсАТ в группе Урсосана (n=30), г – АлАТ в группе Урсосана (n=30).

Примечание. На этом и последующих рисунках представлены медианы исследуемых показателей в общей выборке по визитам (1–4) и медианы на конкретных визитах (1, 3, 4).

достоверные отличия между исходными значениями обеих аминотрансфераз, а также через 90 дней терапии (визиты 1 и 4) – $p<0,0001$. Динамика значений сывороточных маркёров цитолиза представлена на рис. 2.

Сравнительный анализ показателей сывороточных аминотрансфераз после 90 дней терапии не выявил статистически достоверных различий между подгруппами. Так, на 4-м визите уровни АсАТ в группе, получавшей Урсолив, составили $63,5\pm11,8$ ЕД/л, а в группе, получавшей Урсосан, $63,0\pm19,9$ ЕД/л ($p=0,95$). Аналогичными были показатели АлАТ – $114,0\pm70,9$ и $120,5\pm82,1$ ЕД/л соответственно ($p=0,842$). Таким образом, можно заключить, что, по всей видимости, дополнительный компонент Урсолива – лактулоза в дозе 25 мг/кг/сут не оказывает существенного влияния на цитолитический синдром у больных НАСГ, по крайней мере, в течение 3 мес приема.

Маркёры холестаза

Несмотря на то, что исходные значения уровней сывороточного билирубина оставались в пределах нормы (см. табл. 2), отмечены достоверные отличия по его уровням между группами. К моменту окончания курса лечения значения этого лабораторного маркёра существенно не изменялись от исходных как в группе, получавшей Урсолив ($p=0,299$), так и в группе, получавшей Урсосан ($p=0,23$) – табл. 3. В то же время между визитами 1 и 3 были выявлены достоверные различия в группе Урсосана ($p=0,0029$), а в группе Урсолива таких различий выявлено не было ($p=0,14$). Вероятно, это связано со значительным разбросом показателей общего билирубина на 1-м визите в группе, получавшей в последующем Урсолив, и достоверно большими исходными значениями общего билирубина в группе Урсосана ($p=0,033$). Такая исходная ситуация в сочетании с недостоверной тенденцией к приросту уровня общего билирубина в группе Урсолива и его снижением в группе Урсосана к 4-му визиту привела к появлению статистических отличий по этому показателю при сравнении двух групп (достоверно ниже в группе Урсосана, $p=0,0162$). На наш взгляд, подобные находки не имеют клинического значения ввиду колебания медиан общего билирубина в пределах референтного интервала.

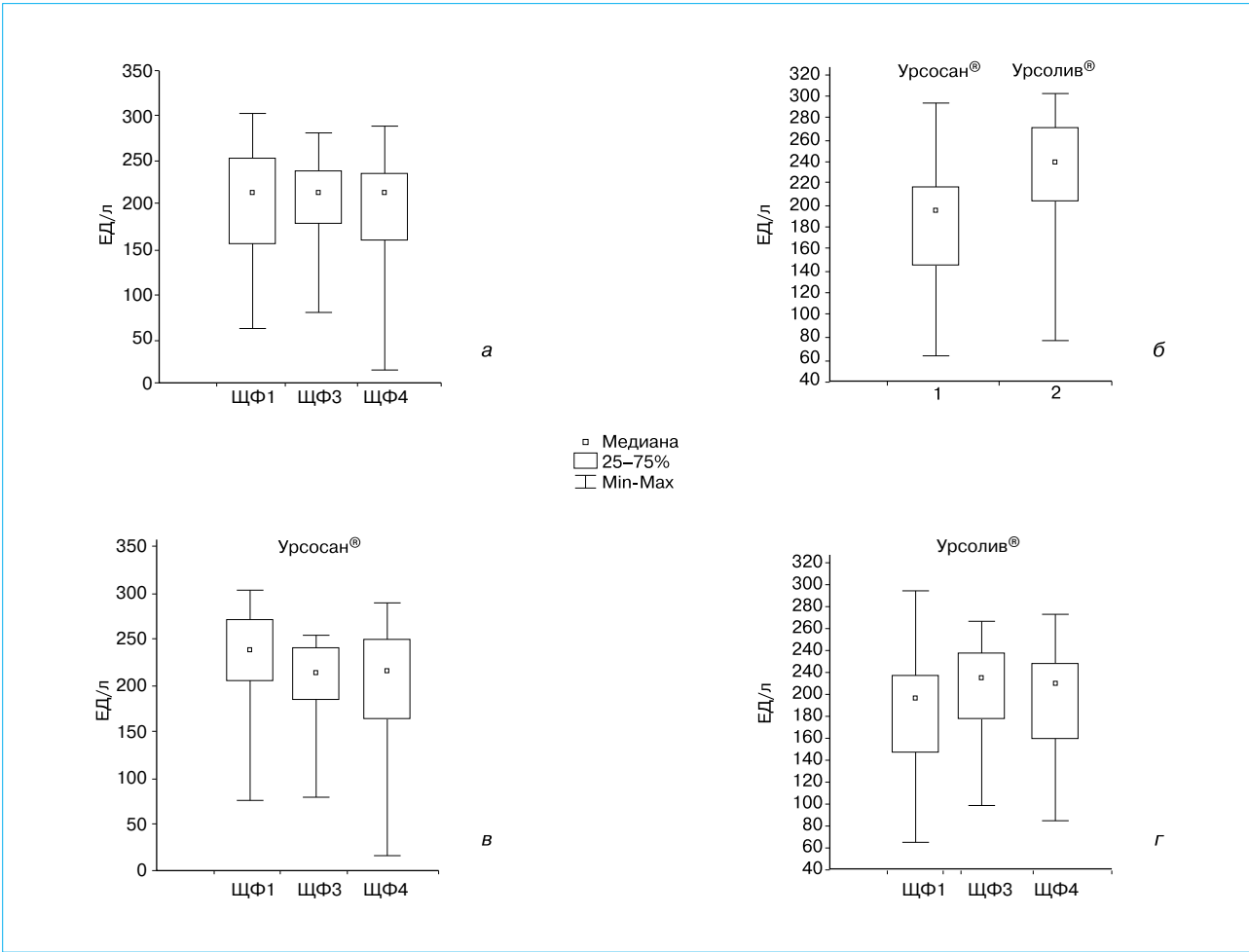


Рис. 3. Медианы значений ЩФ: а – в общей выборке (n=60) по визитам; б – исходные значения в группах сравнения (визит 1); в – динамика значений в группе Урсосана; г – динамика значений в группе Урсолива

ту привела к появлению статистических отличий по этому показателю при сравнении двух групп (достоверно ниже в группе Урсосана, $p=0,0162$). На наш взгляд, подобные находки не имеют клинического значения ввиду колебания медиан общего билирубина в пределах референтного интервала.

Значения щелочной фосфатазы исходно у всех обследуемых находились в пределах нормы (рис. 3б): референтный интервал локальной лаборатории 60–310 ЕД/л, размах значений от 63 до 302 ЕД/л, среднее значение $206,7\pm59,5$ ЕД/л (см. табл. 2, рис. 3а). Как видно на рис. 3а, в целом у обследованных в динамике отмечено недо-

стоверное снижение активности ЩФ как между визитами (1 и 3 – $p=0,88$; 3 и 4 – $p=0,373$), так и между начальной и конечной точками (1 и 4 – $p=0,314$). На момент завершения исследования (визит 4) среднее значение ЩФ составило $196,6\pm55,7$ ЕД/л.

Внутригрупповой анализ выявил достоверное повышение уровня ЩФ в группе больных, получавших Урсолив, между визитами 1 и 3 ($197,0\pm52,2$ и $215,0\pm43,1$ ЕД/л соответственно, $p=0,0082$) с последующим снижением (рис. 3г), при этом между начальной и конечной точками наблюдения (визиты 1 и 4) достоверных различий не зафиксировано ($197,0\pm52,2$ и $208,0\pm48,4$ ЕД/л соответственно, $p=0,299$). В группе больных, получавших Урсосан, напротив, отмечено достоверное снижение значений ЩФ между визитами 1 и 3 ($239,5\pm61,8$ ЕД/л по сравнению с $215,5\pm54,7$ ЕД/л, $p=0,0042$ – рис. 3в), а также между начальной и конечной точками наблюдения ($239,5\pm61,8$ ЕД/л по сравнению с $216,0\pm62,9$ ЕД/л на визитах 1 и 4 соответственно, $p=0,0148$).

Таблица 3
Динамика показателей общего билирубина (мкмоль/л) в группах наблюдения, $M\pm m$

Препарат	Визит 1	Визит 3	Визит 4
Урсолив	$10,0\pm3,4$	$9,0\pm3,2$	$9,5\pm2,8^{**}$
Урсосан	$13,5\pm4,8^*$	$11,0\pm3,4^*$	$12,0\pm3,2^{**}$

* $p=0,0029$, ** $p=0,0162$.

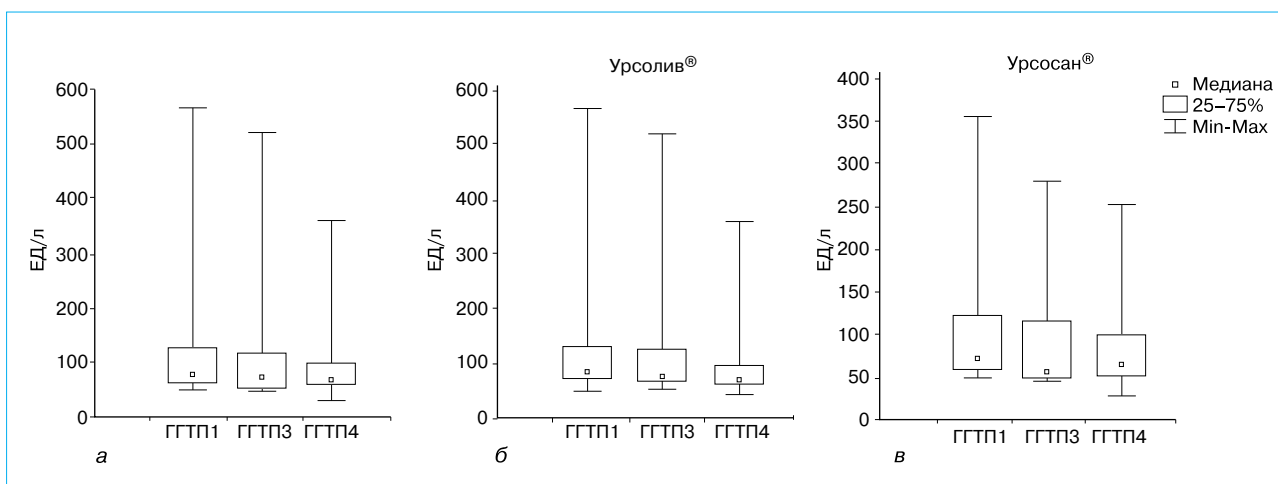


Рис. 4. Медианы значений ГГТП:
а – в общей выборке ($n=60$) по визитам; б – в группе Урсолива; в – в группе Урсосана

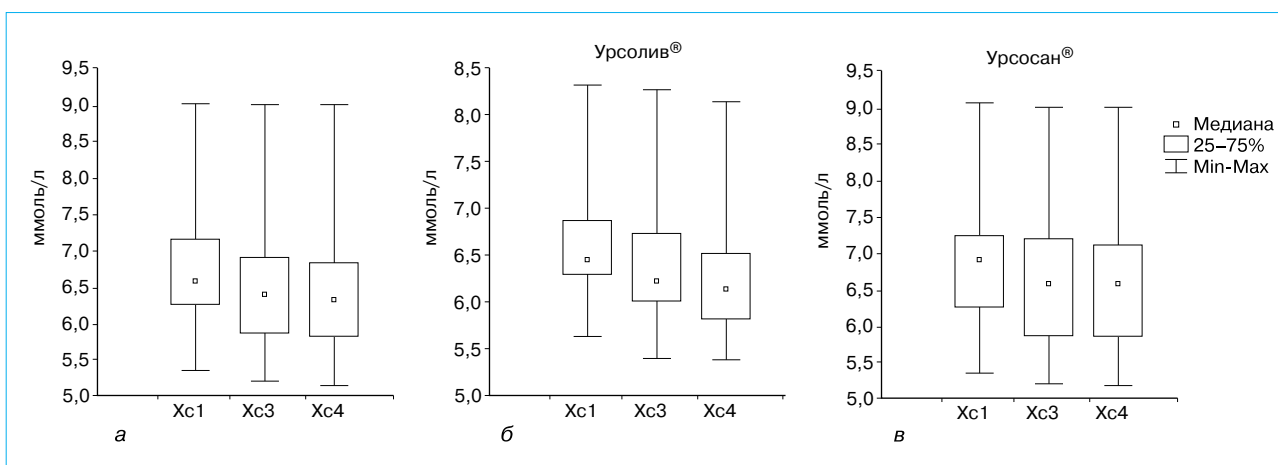


Рис. 5. Медианы значений общего холестерина:
а – в общей выборке ($n=60$) по визитам; б – в группе Урсолива; в – в группе Урсосана

Межгрупповой анализ, несмотря на существенно более высокие значения ЩФ в группе Урсосана (см. табл. 2), не выявил различий по этому параметру к концу наблюдения ($p=0,6$). Вероятно, эти результаты свидетельствуют о более быстром и выраженном влиянии Урсосана на данный показатель у больных НАСГ или же о вариабельности показателей ввиду относительно небольшого количества пациентов в каждой из групп.

Динамика значений *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) представлена на рис. 4. Наблюдалось последовательное снижение значений этого фермента: достоверные различия зафиксированы между значениями, полученными на визите исходной оценки и на визитах 3 и 4, а также между визитами 3 и 4 (рис. 4а).

Внутригрупповой анализ выявил аналогичную тенденцию (рис. 4б, в). В обеих группах в динамике определялось достоверное снижение уровня ГГТП к конечному визиту по сравнению с исходными данными ($p<0,0001$ для Урсолива и $p=0,0002$

для Урсосана). Важно отметить, что в группе Урсолива достоверное снижение было обнаружено не только между 1-м и 4-м визитами, но и между визитами 1 и 3, 3 и 4 – с $71,5\pm 90,7$ ЕД/л на визите 1 до $54,0\pm 72,0$ ЕД/л на визите 3 ($p=0,000003$) и до $64,0\pm 60,4$ ЕД/л на визите 4 ($p=0,0002$). При этом в группе Урсосана медианы значений ГГТП на 3-м и 4-м визитах между собой не различались ($p=0,462$). Сравнительный анализ между группами выявил отсутствие различий по уровню ГГТП в группах на исходном ($p=0,106$) и конечном визитах ($p=0,254$). Однако, учитывая отсутствие отличий по значениям ГГТП между группами исходно, а также в конце лечения, вышеупомянутые различия в динамике фермента могут косвенно свидетельствовать о более быстром снижении концентрации ГГТП под влиянием Урсолива.

Гиперхолестеринемия отмечалась у всех пациентов, включенных в исследование как один из типичных признаков метаболического синдрома. Медиана значений общего холестерина (Хс) на

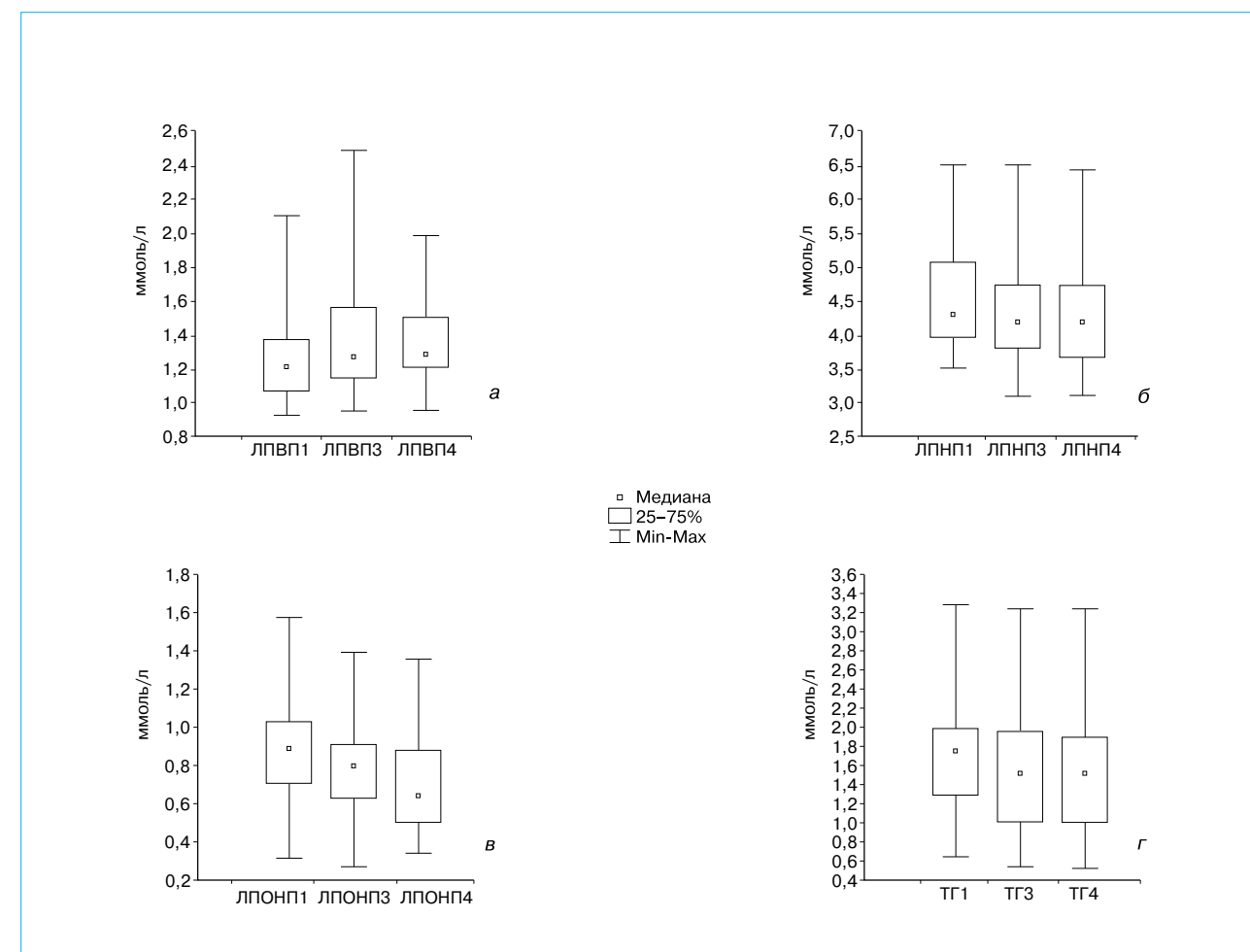


Рис. 6. Медианы значений ЛПВП (а), ЛПНП (б), ЛПОНП (в) и ТГ (г)

скрининговом визите составила 6,6 ммоль/л, максимум достигал 9,0 ммоль/л (референтный интервал локальной лаборатории 3,5–5,2 ммоль/л). В динамике медиан Хс в общей выборке отмечено достоверное снижение показателя как между визитами 1 и 3, а также 3 и 4, так и между

начальной и конечной точками (1 и 4) – во всех случаях $p<0,0001$ (рис. 5а). На момент завершения исследования (визит 4) медиана Хс составила 6,3 ммоль/л.

Исходный уровень общего холестерина между группами достоверно не отличался ($p=0,168$).

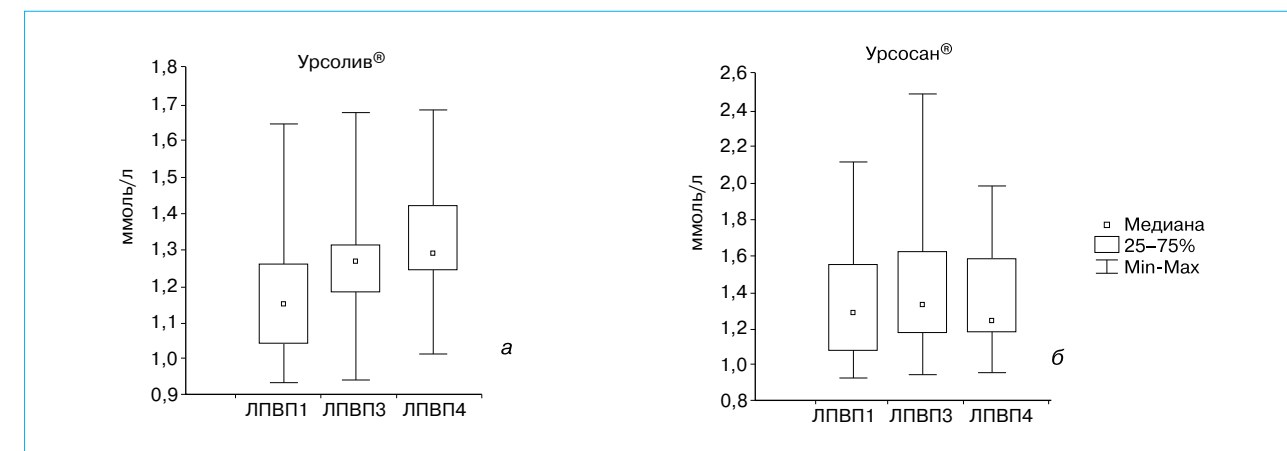


Рис. 7. Медианы значений ЛПВП в группах Урсолива (а) и Урсосана (б) по визитам; медианы значений на визитах 1, 3, 4

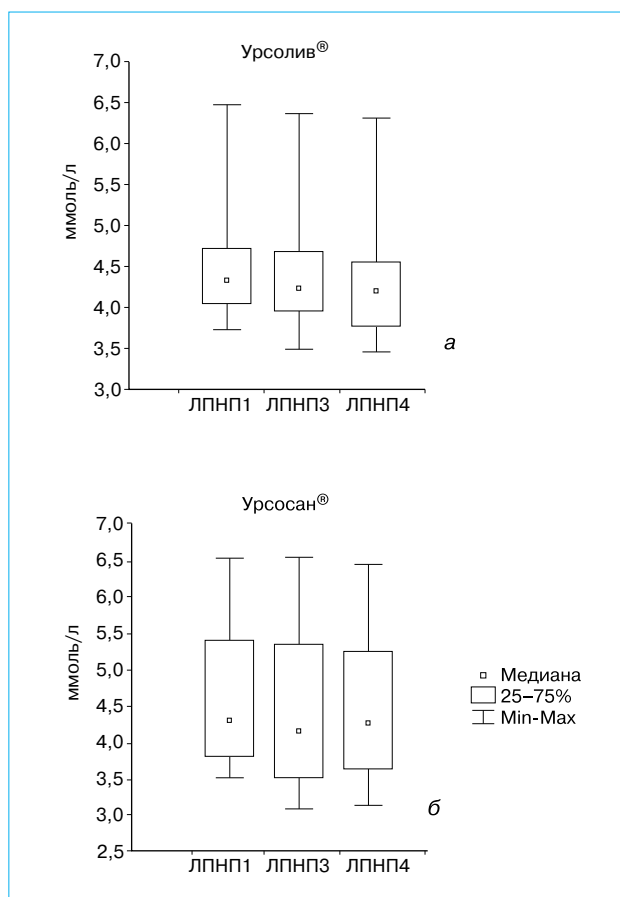


Рис. 8. Медианы значений ЛППН в группах Урсолива (а) и Урсосана (б) по визитам; медианы значений на визитах 1, 3, 4

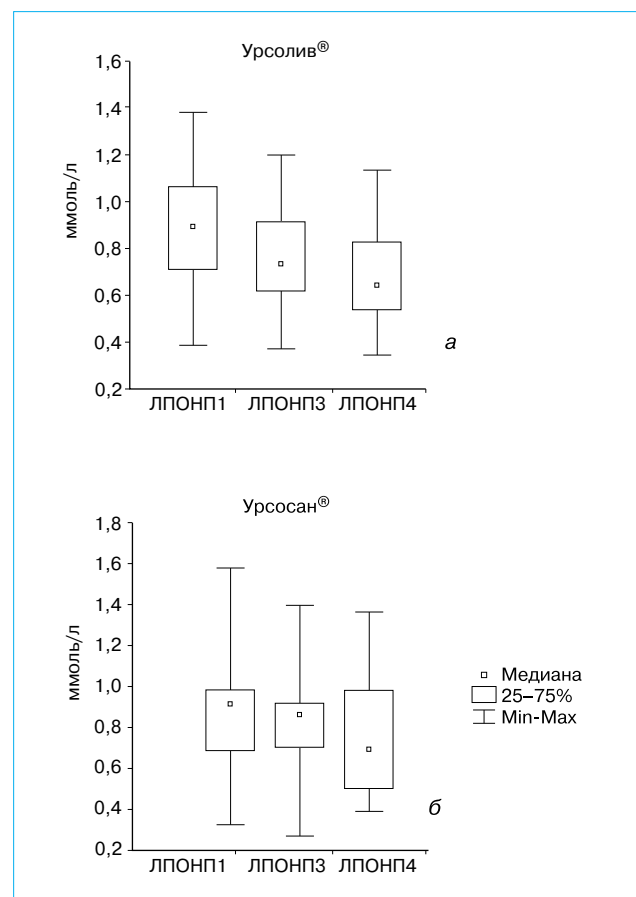


Рис. 9. Медианы значений ЛППН в группах Урсолива (а) и Урсосана (б)

В обеих группах выявлено достоверное ($p < 0,0001$) снижение концентрации общего Хс (при сравнении показателей на визитах 1 и 3, 1 и 4 в обеих группах) — рис. 5б, в. Следует отметить, что только в группе Урсолива наблюдалась достоверная динамика (снижение) уровня общего Хс между 3-м и 4-м визитами ($p < 0,0001$), чего не обнаружено в группе Урсосана ($p = 0,153$). При этом, вероятно из-за относительной малочисленности выборки, сравнение медиан исследуемого параметра в группах не показало достоверных отличий на 4-м визите ($p = 0,134$).

Медиана ЛПВП на скрининговом визите составила 1,2 ммоль/л, минимум достигал 0,9 ммоль/л (референтный интервал локальной лаборатории 0,9–2,1 ммоль/л). В динамике отмечено достоверное повышение как между визитами (1 и 3), так и между начальной и конечной точками (1 и 4) — в обоих случаях $p < 0,0001$ (рис. 6а). Достоверных отличий медиан ЛПВП между 3-м и 4-м визитами не найдено ($p = 0,0533$). На момент завершения исследования (визит 4) медиана составила 1,28 ммоль/л.

Анализ динамики сывороточных концентраций ЛППН и ЛПОПН выявил аналогичную

тенденцию в сторону нормализации липидного профиля крови со снижением этих показателей (рис. 6б, в). Средние значения ЛППН и ЛПОПН на первом визите в общей выборке составили $4,55 \pm 0,83$ и $0,91 \pm 0,25$ ммоль/л (медианы — 4,29 и 0,9 соответственно). Отмечено достоверное снижение концентрации ЛППН как между визитами 1 и 3 ($p < 0,0001$) и 3 и 4 ($p = 0,0013$), так и между начальной и конечной точками (1 и 4; $p < 0,0001$) — см. рис. 6б. Аналогичная, но более выраженная динамика достигнута при анализе медиан ЛПОПН как между визитами (1 и 3; 3 и 4), так и между начальной и конечной точками (1 и 4) — во всех случаях $p < 0,0001$ (см. рис. 6в). На момент завершения исследования (визит 4) медианы ЛППН и ЛПОПН составили 4,19 и 0,65 ЕД/л.

Средние значения триглицеридов (ТГ) на скрининговом визите составили $2,05 \pm 0,57$ (медиана — 2,15) ммоль/л, максимальное значение 3,36 ммоль/л (референтный интервал локальной лаборатории 0,4–2,3 ммоль/л). В динамике наблюдалось достоверное снижение медиан как между визитами (1 и 3; $p = 0,006$), так и между начальной и конечной точками (1 и 4; $p = 0,0017$) — рис. 6г. Достоверных отличий медиан ТГ

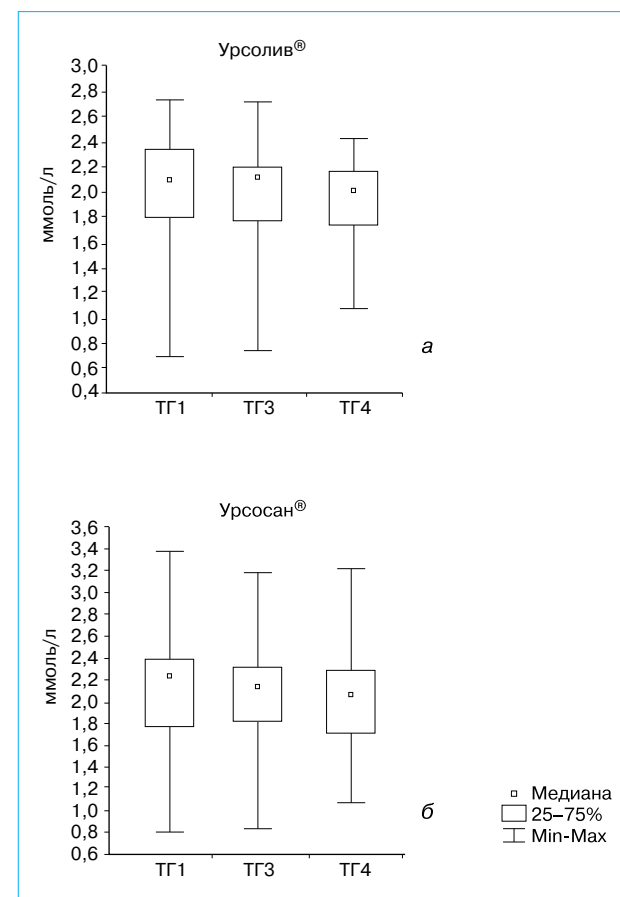


Рис. 10. Медианы значений ТГ в группах Урсолива (а) и Урсосана (б)

между 3-м и 4-м визитами не отмечено ($p = 0,363$). На момент завершения исследования (визит 4) средние значения ТГ составили $1,94 \pm 0,42$ (медиана — 2,02) ммоль/л.

Исходно, несмотря на рандомизацию, медиана ЛПВП в группе Урсосана оказалась статистически достоверно выше, чем в группе Урсолива ($p = 0,045$) — рис. 7. За время наблюдения отмечено достоверное повышение уровня ЛПВП в группе Урсолива ($p < 0,0001$ между 1 и 3, 1 и 4, 3 и 4-м визитами) см. рис. 6а. В группе Урсосана также обнаружена достоверная, но менее выраженная динамика уровня ЛПВП ($p < 0,0001$ между 1-м и 3-м, $p = 0,034$ между 1-м и 4-м визитами — рис. 7б) при недостоверной динамике медиан ЛПВП между 3-м и 4-м визитом ($p = 0,181$). Однако сравнение концентрации ЛПВП на 4-м визите между группами не выявило статистически достоверных отличий ($p = 0,982$).

Медианы ЛППН в группах сравнения исходно статистически достоверно не различались ($p = 0,936$) — рис. 8. За время наблюдения нами отмечено достоверное снижение ЛППН в группе Урсолива ($p < 0,0001$ между 1 и 3, 1 и 4, 3 и 4-м визитами; рис. 8а). В группе Урсосана также

выявлена достоверная, но менее выраженная динамика уровня ЛППН ($p < 0,0001$ между 1 и 3, 1 и 4-м визитами, рис. 8б) при недостоверной динамике медиан ЛППН между 3 и 4-м визитами ($p = 0,869$). Однако сравнение медиан ЛППН на 4-м визите между группами не показало статистически достоверных отличий ($p = 0,602$).

Исходно медианы ЛПОПН в группах сравнения достоверно не различались ($p = 0,764$) — рис. 9. За время наблюдения отмечено достоверное снижение уровня ЛПОПН в группе Урсолива ($p < 0,0001$ между визитами 1 и 3, 1 и 4, 3 и 4) — рис. 9а. В группе Урсосана также выявлена достоверная, но менее выраженная динамика уровня ЛПОПН ($p < 0,001$ между 1-м и 3-м, $p = 0,002$ между 1-м и 4-м, $p = 0,025$ между 3-м и 4-м визитами) — рис. 9б. Однако сравнение медиан ЛПОПН на 4-м визите между группами не показало статистически достоверных отличий ($p = 0,432$).

Исходно медианы ТГ в группах сравнения статистически достоверно не различались ($p = 0,613$) — рис. 10. За время наблюдения отмечено достоверное снижение ТГ в группе Урсолива ($p < 0,006$ между визитами 1 и 4) — рис. 10а. При этом между плазменными уровнями ТГ на 1-м и 3-м, 3-м и 4-м визитах в этой группе достоверных отличий выявлено не было ($p = 0,116$ и $0,319$ соответственно). В группе Урсосана также обнаружено достоверное снижение уровня ТГ ($p = 0,023$ между 1-м и 3-м, $p = 0,023$ между 1-м и 4-м визитами при отсутствии достоверных различий между медианами на 3-м и 4-м визитах) — рис. 10б. Сравнение значений ТГ на 4-м визите между группами не показало статистически достоверных отличий ($p = 0,366$).

Обсуждение результатов исследования

Лечение больных НАГС представляет непростую задачу. Наиболее физиологические подходы, такие как ограничение легко усваиваемых углеводов и жиров в пище, физическая активность и снижение массы тела, часто не дают должного эффекта в клинической практике, что обуславливает необходимость применения лекарственной терапии. Воздействие на инсулинорезистентность, один из основных факторов патогенеза НАСГ, также не всегда возможно, учитывая, что препараты, применяющиеся для этой цели, имеют спектр противопоказаний и побочных реакций [29]. Например, использование глитазонов — средств, стимулирующих ядерные гамма-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (гамма-PPAR) и повышающих таким образом чувствительность тканей к инсулину, хотя и было эффективно в отношении сывороточных маркеров воспаления при НАСГ, ассоциировалось с набором массы тела, а также

со спектром побочных действий на сердечно-сосудистую систему [16].

Влияние препаратов УДХК на клинические параметры у больных НАСГ широко дискутируется в научной литературе. В 1996 г. J. Laurin и соавт. опубликовали материалы пилотного исследования, в котором принимали участие 24 пациента с НАЖБП, которые получали 13–15 мг/кг/сут УДХК в течение 12 мес [25]. Результаты этого исследования свидетельствовали о выраженном снижении уровней ЩФ (–8%), АлАТ (–30%), ГГТП (–45%), что сопровождалось также улучшением гистологической картины ткани печени.

Предполагается, что положительное влияние препаратов УДХК при НАСГ может быть обусловлено тем, что они уменьшают апоптоз гепатоцитов, являющийся характерным признаком НАСГ [11, 19]. Кроме того, одним из ключевых звеньев патогенеза НАСГ считается увеличение продукции провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α , который служит одним из основных стимуляторов воспалительной клеточной инфильтрации ткани печени, а также продукции клетками Ito соединительнотканного матрикса [2, 3, 24, 42]. УДХК может уменьшать сывороточные уровни этого цитокина; по крайней мере, данный эффект был зарегистрирован у пациентов с первичным билиарным ЦП [28]. По данным нескольких исследований, таурин-связанная УДХК может уменьшать проявления оксидативного стресса в эндоплазматическом ретикулуме, восстанавливать чувствительность мышечной ткани и гепатоцитов к инсулину и уменьшать выраженность стеатоза печени [23, 31]. Эти предпосылки являются обоснованием к использованию препаратов УДХК при НАСГ.

Однако в свете упомянутых выше эффектов не вполне объяснимы результаты ряда рандомизированных исследований, в которых эффективность УДХК при НАСГ была продемонстрирована лишь частично или не была зарегистрирована вовсе. Так, K.D. Lindor и соавт. при наблюдении в течение 2 лет за 166 больными с гистологическим подтвержденным диагнозом НАСГ, получавшими 13–15 мг/кг/сут УДХК или плацебо, выявили, что изменения активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП были сопоставимыми между основной группой и группой плацебо [27].

J.F. Dufuor и соавт. в исследовании с аналогичным дизайном, в котором 48 больных НАСГ получали УДХК, УДХК в комбинации с витамином Е или плацебо, хотя и выявили достоверное улучшение биохимических параметров крови (АлАТ и АсАТ) в группе УДХК + витамин Е и в группе УДХК (АлАТ), значимых изменений в ткани печени по данным гистологического исследования не регистрировали [17]. Возможным объяснением этому может быть то, что дозы

УДХК, использовавшиеся в указанных работах, были относительно низкими.

Действительно, в недавно опубликованном исследовании V. Ratzu и соавт. у 126 пациентов с НАСГ, которые получали УДХК в дозе 28–35 мг/кг/сут в течение 12 мес, отмечено снижение активности АлАТ на 28,3% по сравнению с исходным уровнем и снижением на 1,6% в группе плацебо ($p<0,001$). Аналогично наблюдалось уменьшение активности АсАТ у 8% больных основной группы по сравнению с ее увеличением на 9% в группе контроля ($p<0,001$) [34]. Нормализация уровней АлАТ достигнута у 24,5% больных в группе УДХК и лишь у 4,8% в группе плацебо ($p=0,003$). Авторами также отмечено уменьшение активности ГГТП в основной группе на 51%, в то время как в группе плацебо активность этого фермента возросла на 19% ($p<0,001$). Хотя контрольные исследования гистологической картины авторами не проводились, показатели FibroTest®, отражающего выраженность фиброза печени на основании его сывороточных маркеров, существенно снижались по сравнению с плацебо ($p<0,001$).

В другом исследовании (U.F. Leuschner и соавт.) при применении в течение 18 мес УДХК в дозе 23–28 мг/кг/сут у больных с гистологически верифицированным диагнозом НАСГ не выявлено достоверных отличий по данным гистологической картины ткани печени по сравнению с плацебо. В то же время авторами отмечено снижение сывороточных маркеров воспаления и холестаза в обеих группах с наличием достоверных различий лишь по ГГТП (–52,42% и –16,84% по сравнению с исходными данными в группах УДХК и плацебо соответственно, $p<0,0001$). Интересно, что при проведении субанализа для выявления тех больных, у которых лечение препаратами УДХК было эффективно в отношении уменьшения гистологической активности воспаления, выяснилось, что значимого улучшения по сравнению с плацебо удастся достичь у мужчин ($p<0,011$), у пациентов в возрасте моложе 50 лет ($p<0,002$), у лиц с исходным индексом массы тела ≤ 30 кг/м² ($p<0,023$), а также с исходно выраженным (>80 ЕД/л) повышением активности АлАТ ($p<0,025$) [26].

В свете вышесказанного неудивительными являются результаты, полученные в настоящей работе. Несмотря на то, что мы не проводили преднамеренный отбор пациентов по данным критериям, в нашем исследовании приняли участие лица преимущественно моложе 50 лет, с исходно повышенным уровнем АлАТ и с ИМТ, который в среднем был менее 30 кг/м² – в рутинной практике среди больных НАСГ такой портрет пациента представлен наиболее часто. Тем более важными с клинической точки зрения являются факты положительного влияния УДХК как в качестве монотерапии, так и в комбинации с лактулозой на биохимический профиль пациентов с НАСГ.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что между серологическими маркерами цитолиза и гистологической картиной воспаления имеется прямая зависимость [41]. Кроме того, существует взаимосвязь между рядом серологических маркеров (например, соотношение АлАТ/АсАТ, ГГТП и в ряде случаев ЩФ) и гистологической выраженностью фиброза печени [14, 21, 35]. Хотя нами гистологическая верификация не проводилась, данные подобных исследований позволяют в определенной степени предполагать гистологическое улучшение у наших больных.

В представленной работе не было выявлено значимых отличий между группами, получавшими УДХК в качестве монотерапии, и теми, кому назначалось лечение комбинированным препаратом (УДХК и лактулоза). Тем не менее, данные экспериментов на животных свидетельствуют о возможном положительном влиянии лактулозы на биохимические маркеры воспаления – у крыс с НАСГ, вызванным избыточным по жировому составу рационом, получавших лактулозу, выявлено значимое уменьшение активности АлАТ и АсАТ по сравнению с контролем через 8 нед ее приема ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно) [18]. В этих же исследованиях отмечено положительное влияние лактулозы и на содержание триглицеридов – при исходно сопоставимых уровнях через 8 нед достигались достоверные отличия по этому показателю ($0,44\pm 0,14$ ммоль/л в группе наблюдения по сравнению с $0,83\pm 0,20$ в группе контроля, $p<0,05$).

Использование при НАСГ пребиотических препаратов, в частности лактулозы, с целью коррекции эндотоксемии (восстановление микробиоценоза, разрешение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке) оценивалось в ряде открытых исследований. Было показано, что подобный подход способствует улучшению клинического состояния больных и оказывает положительное влияние на гистологические характеристики печени [38, 40].

В ранее опубликованной нами работе [7] при использовании комбинации лактулозы и УДХК (Урсолив®) отмечалось достоверное разрешение астенического синдрома и метеоризма, достоверное увеличение в кале бифидобактерий при достоверном уменьшении числа штаммов условно-патогенной микрофлоры. Предположительно выявленный эффект может быть обусловлен тем,

что лактулоза ферментируется толстокишечными бактериями до молочной и уксусной кислот, что приводит к снижению внутрикишечного pH, уменьшает образование аммиака и нормализует скорость кишечного транзита. Лактулоза является стимулятором роста молочнокислой палочки, бифидобактерий и грамположительной флоры, в то время как размножение грамотрицательных бактерий притормаживается, что сопровождается уменьшением выраженности эндотоксемии [15, 38, 40].

Отсутствие достоверных отличий по основным изучаемым параметрам между группами УДХК и УДХК в сочетании с лактулозой может быть обусловлено рядом причин. В частности, одной из них является, возможно, отличие в половом составе: в группе, получавшей Урсосан, было больше мужчин, которые, как было отмечено, лучше отвечают на терапию высокими дозами УДХК [26], в то время как в группе, получавшей Урсолив, было достоверно больше женщин. Кроме того, исходный индекс массы тела в среднем был выше в группе УДХК в сочетании с лактулозой. По-видимому, требуются дополнительные, тщательно спланированные исследования с большим составом групп, для того чтобы полнее оценить влияние высоких доз УДХК в комбинации с лактулозой на серологические показатели и гистологические параметры у больных НАСГ.

Выводы

Сравнительный анализ 90-дневной терапии препаратами Урсолив® (в дозе примерно 20 мг/кг/сут УДХК и 25 мг/кг/сут лактулозы) и Урсосан® (в дозе примерно 20 мг/кг/сут УДХК) у пациентов в возрасте 20–70 лет с НАСГ показал:

– применение комбинации УДХК и лактулозы (Урсолив) и монотерапии УДХК (Урсосан) приводит к достоверному снижению уровня аминоксидазы, ГГТП, общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и ТГ;

– выявленная тенденция к более выраженному влиянию на анализируемые биохимические параметры в комбинации УДХК и лактулозы по сравнению с монотерапией УДХК при отсутствии достоверных отличий, обусловленных, вероятно, особенностями выборки, позволяет применять не только высокие дозы УДХК, но и УДХК в сочетании с лактулозой в лечении больных НАСГ.

Список литературы

1. Богомолов П.О., Буверов А.О. Многофакторный генез жировой болезни печени // Гепатол. форум. – 2006. – № 3. – С. 4–10.
1. Bogomolov P.O., Bueverov A.O. The multifactor genesis

of the fatty liver disease // Hepatologic Forum. – 2006. – № 3. – P. 4–10. [in Russian]

2. Буверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 21–25.

2. *Bueverov A.O.* The oxidative stress and its role in the liver injury // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 21–25. [in Russian]
3. *Буверов А.О., Маевская М.В.* Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2003. — № 3. — С. 2–7.
3. *Bueverov A.O., Maevskaya M.V.* Some pathogenic and clinical issues of nonalcoholic steatohepatitis // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — N 3. — P. 2–7. [in Russian]
4. *Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О.* Неалкогольный стеатогепатит // Рус. мед. журн. — 2000. — № 2. — С. 41–45.
4. *Ivashkin V.T., Shulpekova Yu.O.* The nonalcoholic steatohepatitis // Rus. Med. J. — 2000. — N 2. — P. 41–45. [in Russian]
5. *Карнейро де Мур М.* Неалкогольный стеатогепатит // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 3. — С. 12–15.
5. *Carneiro de Mure M.* The nonalcoholic steatohepatitis // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — N 3. — P. 12–15. [in Russian]
6. *Кучмин А.Н., Резван В.В., Евсиков К.Б.* и др. Состояние микробиоценоза кишечника у больных неалкогольной жировой болезнью печени и методы ее коррекции // Воен.-мед. журн. — 2010. — Т. 331, № 6. — С. 20–26.
6. *Kuchmin A.N., Rezvan V.V., Evsikov K.B.* et al. The state of intestine microbiocenosis in the patients with the nonalcoholic fatty liver disease and the methods of its correction // Military Med. J. — 2010. — Vol. 331, N 6. — P. 20–26. [in Russian]
7. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В.* и др. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом // Там же. — 2012. — Т. 333, № 2. — С. 3–12.
7. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Morozov S.V.* et al. The efficiency and tolerance of the ursodeoxycholic acid, as the means of mono-therapy and in the combination with lactulose among the patients with the non-alcoholic steatohepatitis // Ibid. — 2012. — Vol. 333, N 2. — P. 3–12. [in Russian]
8. *Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А.* и др. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 47–52.
8. *Yakovenko E.P., Grigoryev P.Ya., Agafonova N.A.* et al. Metabolic liver diseases: the problems of the therapy // Farmateka. — 2003. — N 10. — P. 47–52. [in Russian]
9. *Adams L.A., Angulo P., Petz J.* et al. A pilot trial of high-doseursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis // Hepatol. Int. — 2010. — Vol. 4 (3). — P. 628–633.
10. *Adams L.A., Feldstein A.E.* Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors and diagnosis // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 4 (5). — P. 623–635.
11. *Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M.* et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // J. Lipid. Res. — 2009. — Vol. 50 (9). — P. 1721–1734.
12. *Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F.* et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132. — P. 112–117.
13. *Bellentani S., Tinelli C.* Epidemiology and risk factors for fatty liver // Steatohepatitis (NASH and ASH) / Eds. *Leuschner U., James O.F.W., Dancygier H.* — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. — P. 3–10.
14. *Cales P., Laine F., Boursier J.* et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD // Hepatology. — 2009. — Vol. 50 (1). — P. 165–173.
15. *Compare D., Coccoli P., Rocco A.* et al. Gut-liver axis: The impact of gut microbiota on nonalcoholic fatty liver disease // Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis. — 2012. — Vol. 22. — P. 471–476.
16. *Dufour J.F.* NASH and thiazolidinediones: not to be taken lightly // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 47. — P. 451–453.
17. *Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J.* et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 4 (12). — P. 1537–1543.
18. *Fan J.G., Xu Z.J., Wang G.L.* Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11 (32). — P. 5053–5056.
19. *Feldstein A.E., Canbay A., Angulo P.* et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 125 (2). — P. 437–443.
20. *Gentile C., Pagliassotti M.* The role of fatty acids in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease // J. Nutr. Biochem. — 2008. — Vol. 19. — P. 567–576.
21. *Guha I.N., Parkes J., Roderick P.* et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers // Hepatology. — 2008. — Vol. 47 (2). — P. 455–460.
22. *Ivashkin V., Drapkina O.* The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Russian Federation // Gut. — 2009. — Vol. 58. — P. 1207.
23. *Kars M., Yang L., Gregor M.F.* et al. Tauroursodeoxycholic acid may improve liver and muscle but not adipose tissue insulin sensitivity in obese men and women // Diabetes. — 2010. — Vol. 59. — P. 1899–1905.
24. *Kugelmas M., Hill D.B., Vivian B.* et al. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 413–419.
25. *Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S.* et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study // Hepatology. — 1996. — Vol. 23. — P. 1464–1467.
26. *Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G.* et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Hepatology. — 2010. — Vol. 52 (2). — P. 472–479.
27. *Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J.* et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // Hepatology. — 2004. — Vol. 39. — P. 770–778.
28. *Neuman M., Angulo P., Malkiewicz I.* et al. Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta reflect severity of liver damage in primary biliary cirrhosis // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 17. — P. 196–202.
29. *Neuschwander-Tetri B.A.* Lifestyle modification as the primary treatment of NASH // Clin. Liver Dis. — 2009. — Vol. 13. — P. 649–665.
30. *Nishigaki Y., Ohnishi H., Moriwaki H., Muto Y.* Ursodeoxycholic acid corrects defective natural killer activity by inhibiting prostaglandin E2 production in primary biliary cirrhosis // Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41. — P. 1487–1493.
31. *Ozcan U., Yilmaz E., Ozcan L.* et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes // Science. — 2006. — Vol. 313. — P. 1137–1140.
32. *Pasumarthy L., Srour J.* Nonalcoholic steatohepatitis: a review of the literature and updates in management // South. Med. J. — 2010. — Vol. 103 (6). — P. 547–550.

33. *Rao M.S., Reddy J.K.* Peroxisomalbeta-oxidation and steatohepatitis // J. Semin. Liver Dis. — 2001. — Vol. 21. — P. 43–55.
34. *Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F.* et al. A randomized controlled trial of high-doseursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54 (5). — P. 1011–1019.
35. *Ratziu V., Massard J., Charlotte F.* et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // BMC Gastroenterol. — 2006. — Vol. 6. — P. 6.
36. *Rodrigues C.M., Fan G., Wong P.Y.* et al. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production // Mol. Med. — 1998. — Vol. 4. — P. 165–178.
37. *Rodrigues C.M., Ma X., Linehan-Stieers C.* et al. Ursodeoxycholic acid prevents cytochrome c release in apoptosis by inhibiting mitochondrial membrane depolarization and channel formation // Cell Death Differ. — 1999. — Vol. 6. — P. 842–854.
38. *Salminen S., Salminen E.* Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 222. — P. 45–48.
39. *Shanab A.A., Scully P., Crosbie O.* Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: Association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 // Dig. Dis. Sci. — 2011. — Vol. 56 (5). — P. 1524–1534.
40. *Soza A., Riquelme A., González R.* et al. Increased orocecal transit time in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50 (6). — P. 1136–1140.
41. *Suzuki A., Lymp J., Sauver J.S.* et al. Values and limitations of serum aminotransferases in clinical trials of nonalcoholic steatohepatitis // Liver Int. — 2006. — Vol. 26 (10). — P. 1209–1216.
42. *Wigg A.J.* The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumour necrosis factor a in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 206–211.

УДК 616.37-002.2

Тактика применения месалазина у больных неспецифическим язвенным колитом

А.В. Королёв, О.З. Охлобыстина, Л.Н. Андросова, О.С. Шифрин

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

Mesalazine use tactics in the ulcerative colitis patients

A.V. Korolev, O.Z. Okhlobystina, L.N. Androsova, O.S. Shifrin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Цель публикации. Уточнить показания к применению препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК), обсудить возможность взаимосвязи между индексом массы тела, активностью заболевания и целесообразностью к назначению препаратов месалазина (пентаса) в качестве монотерапии.

Основные положения. Препараты 5-АСК относятся к препаратам первой линии у больных НЯК. Их эффективность продемонстрирована в огромном количестве исследований, показания к применению определены и зависят от индекса активности заболевания. У пациентов с НЯК препараты 5-АСК используются при умеренной степени воспалительной активности.

Aim of the lecture. To specify indications for the administration of the 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in the patients with ulcerative colitis (UC) and to discuss the possibility of correlation between the body mass index, the disease activity and reasonability for the prescription of the mesalazine (Pentasa) as a monotherapy.

Key points. 5-ASA is the first line drug for the UC patients. The efficacy has been demonstrated in a huge number of studies, the indications for the administration have been determined and are dependent on the disease activity index. 5-ASA are used in moderate rate of the inflammatory activity.

This article discusses the question of the possible relation between the body mass loss during the disease, and the body mass index as the additional factors for

Королёв Александр Владимирович — заочный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, УКБ № 2. Контактная информация: akorolew7@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Korolev Alexander V. — physician of the department of chronic intestinal and pancreatic diseases, the V. H. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: akorolew7@yandex.ru; Moscow, 119991, Pogodinskaya Street, 1, bld. 1.

Охлобыстина Ольга Зурабовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, УКБ № 2, ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Андросова Людмила Николаевна — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, УКБ № 2.

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, УКБ № 2, ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Shifrin Oleg S. — MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, head of the department of chronic intestinal and pancreatic diseases, the V. H. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

В данной статье обсуждается вопрос о возможной связи потери массы тела во время заболевания, индекса массы тела как дополнительных факторов в определении активности патологического процесса и показаний к назначению препаратов 5-АСК. Указывается на возможность однократного в течение суток применения ректальных суппозиториев месалазина при проктите у больных НЯК, что повышает приверженность пациентов к лечению.

Заключение. Препараты месалазина эффективны при использовании их у больных НЯК как с дистальными, так и распространенными формами болезни. Дополнительным фактором, определяющим активность заболевания, вероятно, выступает трофологический статус пациентов, что целесообразно учитывать при подборе терапии.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, препараты 5-аминосалициловой кислоты, трофологический статус.

the determining of the pathological process activity and the indications for the prescription of the 5-ASA drugs. The article points out the possibility of the mesalazine rectal suppositories use for proctitis in the patients with UC that increases the adhesion of the patients to the treatment.

Conclusion. Mesazaline is efficient in the UC patients with both distal as well as extended forms of the disease. The additional factor which determines the disease activity is probably the patients' nutritional status which is expedient to be taken into account while selecting the therapy.

Key words: ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acid, nutritional status.

История использования препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) при воспалительных заболеваниях кишечника насчитывает около 70 лет. В 1942 г. N. Svartz отметила, что сульфасалазин (препарат, включающий два соединенных диазосвязью компонента — 5-АСК и сульфапиридин) существенно облегчил кишечную симптоматику у пациентки, страдающей язвенным колитом (ЯК) [20].

Проведенные в дальнейшем многочисленные исследования показали, что противовоспалительный эффект при ЯК обеспечивается главным образом 5-аминосалициловой кислотой, которая способствует снижению выработки производных арахидоновой кислоты (простагландины D2, E2, I2, простаглицлины, тромбоксан A2, лейкотриен B4, 5-гидроксиэйкозатетраеновая кислота), уменьшает пролиферацию Т-лимфоцитов и антителообразование В-лимфоцитами. Это вещество блокирует продукцию, рецепторное связывание и эффективность ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8 [4, 9]. Сульфапиридины, вероятнее всего, при этом отводится транспортная роль, но учитывая его антибактериальные свойства, следует думать о непосредственном влиянии на микрофлору кишечника.

При поступлении препарата в толстую кишку под воздействием микрофлоры связь между аминосалициловой кислотой и сульфапиридином разрушается, после чего происходит всасывание последнего, а в последующем ацетилирование в печени. Люди разделяются на «быстрых» и «медленных» ацетиляторов. Например, в ряде исследований установлено, что до 60% населения США относятся к медленным ацетиляторам, а в Японии их лишь 10% [6]. В случае недостаточной скорости ацетилирования в крови накапливается большое количество свободного сульфапиридина, который и является основной причиной развития

большинства побочных реакций, таких как тошнота, головная боль, диарея, кожные высыпания, мужское бесплодие, несколько реже агранулоцитоз, панкреатит. Побочные эффекты возникали у 10–45% больных, принимавших препарат в дозе 2 г/сут [1].

В наше время синтезировано большое количество препаратов на основе 5-АСК без использования сульфапиридина. Высвобождение лекарственной формы препарата происходит под действием рН-зависимых и времязависимых механизмов. Использование рН-зависимых механизмов высвобождения основано на том, что у многих людей значения рН, равные 6–7, имеют место в подвздошной и толстой кишке. Оболочка Эудрагит, защищающая действующую молекулу, растворяется при определенном значении рН. Препарат асакол покрыт оболочкой Эудрагит®S. Высвобождение лекарства происходит при рН>7 (в толстой кишке). Похожим препаратом является салофальк. Он покрыт оболочкой Эудрагит®L. Высвобождение его происходит при рН>6 (подвздошная кишка, толстая кишка). Однако на фоне активного воспаления возможно изменение рН в просвете кишечника, что может привести к нарушению высвобождения действующего вещества.

Действие пентасы, покрытой оболочкой из этилцеллюлозы, представляет собой времязависимую форму высвобождения препарата. При этом вещество высвобождается по всему желудочно-кишечному тракту, начиная с желудка. Преимуществом препаратов с времязависимым механизмом над рН-зависимым выступает то, что их лечебный эффект не зависит от возможного изменения рН кишечного содержимого на фоне воспалительных изменений в органе.

При язвенном колите препараты 5-аминосалициловой кислоты относятся к терапии первой

линии. Их эффективность, по данным разных авторов, составляет 40–80% [5, 16–18]. По результатам двух мета-анализов, включавших более 2100 больных из 20 исследований, аминосалицилаты оказались эффективнее плацебо в достижении ремиссии [19].

Выбор формы препаратов зависит от уровня и объема поражения кишки. При **язвенном проктите** ректальные формы месалазина эффективнее в достижении ремиссии по сравнению с пероральными формами и топическими стероидами [10, 13]. При этом свечи переносятся больными легче, чем микроклизмы. Но наиболее эффективным является сочетание пероральных и ректальных форм [11].

Мета-анализ 38 исследований показал, что топические формы месалазина при язвенном проктите и левосторонних формах *неспецифического язвенного колита* (НЯК) превышают эффект плацебо в достижении клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии [11]. Вместе с тем применение ректальных свечей более предпочтительно, чем микроклизм (через 4 ч после постановки определяется 40% действующего вещества при использовании свечей и только 10% при микроклизмах) [2].

Суппозитории месалазина обычно рекомендуются назначать в дозе 500 мг 2 раза в день. Однако назначение суппозитория (свечи пентаса) 1 г на ночь не менее эффективно, что продемонстрировано в рандомизированном, многоцентровом исследовании, проведенном М. Lamet в 2010 г. [8]. В ходе исследования оценивались эффективность и безопасность суппозитория месалазина в дозе 1 г 1 раз в сутки (перед сном) в сравнении с дозой 500 мг 2 раза в сутки у больных активным язвенным проктитом легкой и средней степени тяжести. В обеих группах клиническая, эндоскопическая и гистологическая ремиссия наступала примерно у одинакового количества больных (84 и 80% соответственно). Все пациенты хорошо переносили месалазин и получали препарат на протяжении 6 нед. Начало клинического ответа наступало в течение 3 нед от начала терапии. При этом приверженность лечению оказалась более высокой при однократном в течение суток введении суппозитория (около 96%).

Применение топических стероидов при язвенном проктите менее результативно по сравнению с топическими формами месалазина [14]. В настоящее время топические кортикостероиды приняты в качестве терапии второй линии при ЯК в случаях неэффективности препаратов 5-аминосалициловой кислоты [14].

При **левосторонней форме НЯК** наиболее эффективна, как и при язвенном проктите, комбинация ректальных форм (микроклизмы в дозе 1 г/сут) с оральными препаратами (месалазин более 2 г/сут) [2], что продемонстрировано

в исследовании М. Safdi и соавт. с участием 60 больных с левосторонними формами колита [15]. Использование же по отдельности пероральных, ректальных форм месалазина или топических стероидов менее эффективно.

Больным с **распространенной формой НЯК** в случае низкой активности заболевания препараты 5-АСК назначаются в качестве терапии первой линии [12]. При высокой степени активности эти средства могут использоваться в сочетании с лекарственными веществами других групп.

Согласно имеющимся у нас наблюдениям, монотерапия месалазином может оказаться эффективной и при **тотальной форме ЯК** в случае невысокой активности заболевания. При этом определенную роль, на наш взгляд, в выборе тактики лечения может играть *трофологический статус* больного. В нашей клинике наблюдались 20 пациентов с диагнозом *неспецифического язвенного колита* (тотальная форма, активность по Truelove-Witts I). Больные были разделены на две группы, которые различались между собой по *индексу массы тела* (ИМТ). Длительность анамнеза заболевания у пациентов обеих групп существенно не различалась, составляя в первой группе 3,2±0,9 года, а во второй 2,9±0,7 года.

Клинической особенностью больных первой группы являлась потеря во время заболевания массы тела (в среднем 3,2±1,4 кг). У пациентов второй группы заметного похудения не отмечалось. В обеих группах отсутствовала значительная разница в выявляемости таких симптомов, как частота стула, частота или выраженность гематокезии, не было существенных различий в лабораторных показателях. В первую группу (10 человек) входили лица со сниженным ИМТ (18–19 кг/м²), во вторую (10 человек) — с его нормальными значениями (22–24 кг/м²). Больные получали перорально месалазин в дозе 3 г/сут.

Пациентов наблюдали в течение 3 нед. Дважды проводили клинический анализ крови. Оценивались также клинические симптомы в динамике. В первой группе нормализация стула, исчезновение гематокезии отмечались у 2 больных, уменьшение кратности стула и гематокезии — у 3. У 5 пациентов на фоне терапии месалазином клиническая картина не изменилась. Во второй группе нормализация частоты стула, исчезновение гематокезии выявлено у 3 больных, исчезновение гематокезии и уменьшение кратности стула — у 4, в 3 случаях терапия не принесла желаемых результатов. Таким образом, можно сделать вывод о том, что терапия препаратами 5-АСК оказалась несколько менее эффективной у лиц со сниженным ИМТ, хотя достоверных данных нами получено не было (p>0,05).

Клинический пример 1. Больная А. 30 лет. Поступила в клинику в начале октября 2012 г. с жалобами на боли в суставах кистей, стоп,

плечевых, тазобедренных и коленных. Боли усиливались в вечерние часы и после физической нагрузки. Помимо этого отмечался жидкий стул с примесью крови до 3 раз в день. Из анамнеза известно, что жидкий стул с примесью небольшого количества крови до 3–4 раз в день появился в 2010 г. Уже тогда у пациентки зарегистрировано снижение индекса массы тела (на 4 кг за первые 2–3 месяца заболевания).

При проведении колоноскопии выявлены признаки тотального колита умеренной степени активности. Установлен диагноз *неспецифического язвенного колита* тотальной формы с умеренной активностью процесса, в связи с чем больной был назначен месалазин в дозе 3 г/сут. ИМТ на начало лечения составлял 17,5 кг/м². Через месяц после начала приема препарата отмечено усиление слабости, кратность жидкого стула возросла до 8–9 раз в день. Пациентке были назначены кортикостероиды (метипред 4 мг — 12 табл. в сутки), на фоне приема которого состояние улучшилось, но при попытках уменьшить дозу жидкий стул и гематокезия появлялись вновь.

Осенью 2010 г. больной начата биологическая терапия инфликсимабом по стандартной схеме. Причем к этой терапии для усиления эффективности был добавлен азатиоприн в дозе 100 мг/сут. На фоне применения комбинированной терапии самочувствие оставалось удовлетворительным, при контрольной колоноскопии эрозивных поражений толстой кишки не отмечалось. Весной 2012 г. появились боли в суставах и рецидивировали каждый раз на 6-й неделе от момента введения инфликсимаба, но после очередной поддерживающей дозы они прекращались.

При поступлении в нашу клинику состояние больной удовлетворительное, хотя перед поступлением были отмечены неустойчивый стул и гематокезия. Кожный покров обычной окраски. Костно-суставных изменений не выявлено. В легких — дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ритмичные, АД 100/70 мм рт. ст., *частота сердечных сокращений* (ЧСС) 72 удара в минуту. Живот мягкий безболезненный. Стул на момент поступления 3 раза в день, жидкий, с примесью крови. В ходе обследования в общем анализе крови отмечено увеличение СОЭ до 35 мм/ч, в остальном без патологических изменений. В биохимических показателях незначительное снижение содержания сывороточного железа. Уровень сывороточных трансаминаз, общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина, креатинина в пределах нормы. С-реактивный белок 1,0 мг/дл.

Была проведена оценка трофологического статуса у пациентки: индекс массы тела 17,4 кг/м² при норме 18–20 кг/м², окружность плеча — 23 см (норма 25–28), кожно-жировая складка над трицепсом — 12 мм (норма 13,1–14,5); кожно-жировая складка на животе — 16 мм (норма 20–30 мм),

окружность мышц плеча — 17,3 мм (норма 21,0–23,4). Данные изменения соответствуют трофологической недостаточности II степени. Оценивался также цитокиновый профиль: ФНО-альфа составлял 188 пг/мл (норма до 8,1).

В клинике проведена очередная инфузия инфликсимаба, продолжена терапия азатиоприном и назначен препарат энтерального питания «Модулен». Состояние больной улучшилось: боли в суставах прошли, стул нормализовался, прибавила в весе 1,5 кг. Диагноз: *неспецифический язвенный колит*, тотальная форма, активность по Truelove I, трофологическая недостаточность II степени (алиментарный маразм). В дальнейшем пациентке рекомендовано уменьшить время между введением инфликсимаба с 8 до 6 нед. Особенность данного наблюдения — отсутствие какого-либо результата от монотерапии месалазином в дебюте заболевания.

Клинический пример 2. Больной Е. 22 лет. Поступил в клинику с жалобами на жидкий стул до 5 раз в день с примесью крови, боли в области эпигастрия, левой подвздошной области, общую слабость. Из анамнеза известно, что в конце сентября 2011 г. на фоне напряженного периода учебы и работы, нарушения питания (большие перерывы между приемами пищи, «перекусы» на работе) появились вышеописанные жалобы со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Наблюдался гастроэнтерологом, при проведении гастроскопии эрозивно-язвенных поражений не отмечалось; УЗИ брюшной полости не выявило грубой органической патологии. Назначалась терапия пробиотиками, ферментными препаратами (без эффекта).

Состояние больного прогрессивно ухудшалось: стул стал водянистым, появились патологические примеси в кале (кровь, слизь), усилились боли в низу живота, возросла слабость. В общем анализе крови от 08.02.12 г.: Hb 120 г/л, эр. 4,1×10¹²/л, цветовой показатель 0,9, лейкоц. 9,0×10⁹/л, тромбоц. 387,0×10⁹/л, СОЭ 12 мм/ч. Диастаза мочи 400 Ед/л. В общем анализе кала — гематокезия. При исследовании на кишечные инфекции инфекционный генез заболевания был отвергнут.

При поступлении в клинику состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожный покров и видимые слизистые бледные, обычной влажности. Рост 176 см, масса тела 68 кг, ИМТ 22 кг/м². Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные, АД 110/70 мм рт. ст. ЧСС 90 ударов в минуту. Живот мягкий, чувствительный внизу. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. В общем анализе крови уровень гемоглобина 120 г/л, СОЭ 15 мм/ч. При колоноскопии: слизистая бледно-розовая, имеет шероховатый рельеф, утолщена, тусклая, сосудистый рису-

нок не прослеживается, при эндоконтакте легко ранима, видны немногочисленные поверхностные эрозии до 0,2 и 0,3 см с нечеткими контурами. Установлен диагноз: неспецифический язвенный колит, тотальная форма, активность по Ttruelove I.

Больному назначен месалазин в дозе 3 г/сут. На фоне приема препарата состояние улучшилось: нормализовался стул, исчезла гематохезия, перестала беспокоить общая слабость. Пациент выписан на поддерживающую терапию месалазином. Через полгода состояние оставалось удовлетворительным. В общем анализе крови отклонений не выявлено. При колоноскопии: слизистая оболочка толстой кишки розовая, эрозивных поражений, контактной кровоточивости не определялось.

В двух представленных случаях имела место сходная патологическая картина в дебюте. Однако в первом наблюдении изначально в ходе заболевания отмечался нарастающий дефицит массы тела,

что может свидетельствовать о более высокой активности воспалительного процесса на тот период. Исходя из этого, можно было предположить недостаточную эффективность монотерапии месалазином уже на ранних этапах лечения.

Заключение

Возможность однократного, в течение суток применения ректальных суппозиториев месалазина (пентаса) при проктите повышает приверженность больных НЯК к лечению.

Трофологическая недостаточность как показатель более высокой активности заболевания может выступать в качестве одного из критериев назначения более агрессивной терапии. Необходимо дальнейшее исследование влияния трофологической недостаточности на выбор тактики лечения и прогноз заболевания.

Список литературы

1. *Allgayer H.* Sulphasalazine and 5-ASA compaunds. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21 (3):643-58.
2. *van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J,* et al. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10:327-32.
3. *Hanauer SB.* Medical therapy for ulcerative colitis 2004. Gastroenterology 2004; 126(6):1582-1592.
4. *Horn H, Preclir G, Stange E,* et al. Modulation of arachinoid acid metabolism by olsalazine and other aminosalicylates in leukocytes. Scand J Gastroenterol 1991; 26:867-79.
5. *Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M,* et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; 132 (1):66-75.
6. *Koltz U.* Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites, and other of 5-aminosalicylic acid. Clin Pharm 1985; 10:285-302.
7. *Kruis W, Kiudelis G, Racz I,* et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. Gut 2009; 58:233-40.
8. *Lamet M.* A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalazine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. Dig Dis Sci 2011; 56:513-22.
9. *Lauritsen K, Lauristen L, Buchhave K,* et al. Effects of topical 5-aminosalicylic acid on prostaglandin E2 and leukotriene B4 levels determined by equilibrium in vivo dialysis to rectum in relaping ulciritive colitis. Gastroenterogy 1986; 91 (4):837-44.
10. *Marshall JK, Irvine EJ.* Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 1997; 40:775-81.
11. *Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH,* et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in

- ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2010 [CD004115-CD004115].
12. *Marteau P, Probert CS, Lindgren S,* et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. Gut 2005; 54:960-5.
13. *Munkholm P, Michetti P, Probert CS,* et al. Practice in the management of mild-to-moderately active ulcerative colitis and achieving maintenance of remission using mesalazine. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22:912-6.
14. *Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH,* et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. Inflamm Bowel Dis 2006; 12:979-94.
15. *Safdi M, DeMicco M, Sninsky C,* et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997; 92:1867-71.
16. *Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR,* et al. MMX Multi Matrix System((R)) mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26 (2):205-15.
17. *Stein RB, Hanauer SB.* Medical therapy for inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28 (2):297-321.
18. *Sutherland L. Macdonald JK.* Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2):CD000543.
19. *Sutherland L., Macdonald JK.* Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2):CD000544.
20. *Svartz N.* Salazopyrin, a new sulphanilamide preparation: A. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestation in treatment with sulphanilamide preparation. Acta Med Scand 1942; 110:557-90.

УДК 616.34-008.6-092

Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания

Е.А. Полуэктова, С.Ю. Кучумова, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин

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

The treatment of irritable bowel syndrome from the modern views on the disease pathogenesis

E.A. Poluektova, S.Yu. Kuchumova, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin

The chair of internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Цель обзора. Провести анализ публикаций, посвященных новым аспектам патогенеза *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) и современным возможностям лечения заболевания.

Основные положения. Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что в развитии СРК важную роль играют генетические факторы, воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника и, возможно, нарушение баланса кишечной микрофлоры. Лечение больных строится в зависимости от клинического варианта СРК и включает в себя антидиарейные средства, слабительные препараты, спазмолитики. Хорошие результаты получены при применении комбинированного препарата метеоспазмил (сочетание альверина цитрата и симетикона). Определенное место в схеме терапии могут занять в будущем местно действующие кортикостероидные препараты, месалазин, пробиотики.

Заключение. Установление новых патогенетических звеньев СРК расширяет возможности лечения данного заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, патогенез, нарушение баланса кишечной микрофлоры, лечение.

Aim of Review. To conduct analysis of the publications devoted to the new aspects of the pathogenesis of *irritable bowel syndrome* (IBS) and up-to-date possibilities of the treatment.

Key points. The data received in the recent years provide evidence about the fact that in the development of IBS the genetic factors, the inflammatory changes of the intestinal mucosa and the violation of the balance of the gut microflora play the important role. The treatment of the patients is based on the IBS clinical subtypes and include the antidiarrheal drugs, laxatives and spasmolytics. The good results were obtained during the administration of the combined drug Meteospasmyl (the combination of alverine citrate and simeticone). The topical corticosteroid drugs, mesalazine and probiotics can take their own place in the therapy scheme in the future.

Conclusion. The establishing of the IBS new pathogenic mechanisms gives more possibilities for the treatment.

Key words: irritable bowel syndrome, pathogenesis, gut microflora, treatment.

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

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

Poluektova Elena A. — MD, physician of the department of chronic intestinal and pancreatic diseases, the V. H. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: polouektova@rambler.ru; Moscow, 119991, Pogodinskaya Street, 1, bld. 1.

Кучумова Светлана Юрьевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

До недавнего времени, говоря о функциональных расстройствах, мы подразумевали состояния, при которых имеющиеся у больного клинические симптомы не объясняются структурными, органическими или биохимическими изменениями.

Согласно современной концепции (Drossman D.A., 2006), в формировании функциональных расстройств, в том числе *синдрома раздраженного кишечника* (СРК), важную роль играют генетическая предрасположенность, а также психосоциальные факторы, включающие в себя стрессовые ситуации, нарушение копинга (способности преодолевать стресс), недостаточную социальную поддержку. Сочетание данных составляющих приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности, расстройствам моторики, возникновению и персистенции умеренно выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника, а также, возможно, нарушению качественного и количественного состава микрофлоры.

Сочетание перечисленных выше механизмов приводит к формированию симптомов функциональных расстройств *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и в дальнейшем к обращению пациентов за медицинской помощью, назначению обследования и лечения [4, 23].

Роль генетических факторов в развитии СРК

Участие генетических факторов в патогенезе функциональных расстройств ЖКТ на протяжении ряда лет оставалось недостаточно изученным. Тем не менее, наличие наследственной предрасположенности в развитии СРК обсуждалось еще в прошлом столетии в связи с тем, что симптомы данного заболевания у монозиготных близнецов встречались чаще, чем у дизиготных [3, 36]. Однако более детально механизм генетической предрасположенности был изучен в последние годы. По данным недавно проведенных исследований, у пациентов с СРК достоверно чаще по сравнению с группой контроля определялось нарушение экспрессии генов, ответственных за синтез белков, формирующих плотные клеточные контакты между эпителиоцитами [14, 39], белков сигнальных рецепторов, обеспечивающих взаимодействие организма человека с бактериальными клетками [35], а также генов, ответственных за синтез антимикробного белка дефензина 2 (HBD2) [10, 42].

Вследствие генетически обусловленного дефекта синтеза данных протеинов у таких пациентов нарушается проницаемость эпителиального слоя кишечной стенки, что может приводить к увеличению количества проникающих бактериальных клеток, а затем — при персистирующей бактериальной агрессии — к избыточному выбросу био-

логически активных веществ, таких как гистамин, лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов, повышающих проницаемость сосудов и участвующих в поддержании воспаления, степень которого, однако, не достигает уровня макроскопических изменений [3].

В результате длительно протекающего воспаления в стенке кишечника формируется повышенная чувствительность ноцицепторов — периферическая сенситизация, заключающаяся в появлении их спонтанной активности, снижении порога возбудимости и развитии повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям [22]. Клинически периферическая сенситизация проявляется в гипералгезии, в частности, в форме выраженного болевого ощущения при легком болевом раздражении, или в форме аллодинии — возникновении болевого ощущения при воздействии неболевых, например, тактильных раздражителей.

У пациентов, страдающих функциональными расстройствами, повышенная активность ноцицепторов приводит к усилению интенсивности электрического импульса на уровне синапсов спинномозговых ганглиев и синапсов задних рогов спинного мозга. Усиление интенсивности электрического сигнала создает условия для повышения возбудимости центральных ноцицептивных структур мозга — развития так называемой центральной сенситизации. Клинически данное состояние выражается в усилении первичной гипералгезии и аллодинии, появлении зон вторичной гипералгезии, распространяющихся шире зоны повреждения ткани [8]. В структурах *центральной нервной системы* (ЦНС) — спинном мозге, ядрах таламуса, коре больших полушарий возникают при этом очаги патологической электрической активности. Их главное свойство заключается в возможности спонтанной активности и наличии функциональной связи с областью первичного поражения.

Кроме того, в условиях длительной стимуляции нарушается функция антиноцицептивных структур, что, в свою очередь, приводит к формированию в ЦНС целого комплекса гипервозбудимых нейронов, которые становятся источником импульсов, активирующих ретикулярную формацию, ядра таламуса, лимбическую систему, кору головного мозга. Таким образом, возникает патологическая активная система [6, 7], составляющая патофизиологическую основу хронического болевого синдрома. Особенности активации данной системы и структуры, входящие в ее состав, определяют течение болевого синдрома, характер болевых приступов, а также формирование эмоциональных нарушений у таких пациентов [9].

Следует отметить, однако, что данная гипотеза формирования функциональных расстройств не

учитывает важную составляющую организма человека — микробиом.

Роль кишечной микрофлоры в развитии СРК

Как известно, человеческий организм заселен примерно 500 видами микроорганизмов. Доминирующая роль принадлежит бактериям; вирусы, простейшие, археи и грибы представлены значительно меньшим числом видов. Общее количество бактерий в пищеварительном тракте достигает 10^{14} . В норме микрофлора представляет собой единую, сбалансированную, эволюционно сложившуюся систему и может изменяться в зависимости от возраста человека, особенностей питания и других факторов. Плотность бактерий неуклонно растет от достаточно подвижной тонкой кишки к менее подвижной толстой [44].

Бактерии относятся к царству прокариот — преимущественно одноклеточных организмов, обладающих клеточной стенкой, но не имеющих оформленного ядра. Помимо клеточной стенки в состав бактериальной клетки входят цитоплазматическая мембрана, цитоплазма с включениями, нуклеоид и дополнительные структуры (капсула, микрокапсула, слизь, жгутики и пили) [1] (рис. 1).

Клеточная стенка — прочная структура, придающая бактерии определенную форму, участвующая в процессе деления клетки и транспорте метаболитов; наибольшая ее толщина (до 50 нм) отмечается у грамположительных бактерий.

Цитоплазма занимает основной объем бактериальной клетки и состоит из растворимых белков, *рибонуклеиновых кислот* (РНК), включений гликогена, полисахаридов, а также многочисленных гранул — рибосом. Наиболее важными органоидами клетки являются нуклеоид и рибосомы.

Рибосомы — органоиды клетки сферической формы диаметром до 20 нм состоят из большой (50S) и малой (30S) субъединиц.

Нуклеоид — эквивалент ядра бактерий. В отличие от эукариот ядро бактерий не имеет ядерной оболочки, ядрышка и основных белков (гистонов). Обычно в нуклеоиде содержатся одна хромосома, представленная замкнутой в кольцо молекулой *дезоксирибонуклеиновой кислоты* (ДНК), а также *матричная РНК* (мРНК) и белки, регулирующие экспрессию генов бактериального генома [11].

В нуклеоиде происходит процесс транскрипции (переноса генетической информации с ДНК на РНК), а на рибосомах — процесс трансляции (синтеза белка).

До недавнего времени бактериальным клеткам отводилась достаточно пассивная роль в формировании симптомов функциональных расстройств. Однако в 2006 г. американские ученые Крейг Мелло и Эндрю Файер получили Нобелевскую

премию по физиологии и медицине за открытие феномена РНК-интерференции, суть которого заключается в процессе подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции или деградации мРНК при помощи малых молекул РНК [25].

Рибонуклеиновый компонент системы РНК-интерференции может быть представлен эндогенными и/или экзогенными короткими двухцепочечными РНК (малыми молекулами РНК).

В том случае когда двухцепочечная РНК появляется в клетке путем инфицирования РНК-содержащей бактериальной клеткой или в результате лабораторных манипуляций, данная молекула оказывается непосредственно в цитоплазме, где разрезается на короткие фрагменты (*small interfering RNA* — siRNA) белком из семейства РНК-азы III Dicer. Получившиеся фрагменты связываются комплексом белков под названием RISC (*RNA-induced silencing complex*). Комплексы siRNA + RISC запускают в клетке широкомасштабный поиск и уничтожение комплементарных молекул мРНК и ДНК хозяина. Таким образом, система интерференции позволяет «выключить» или снизить экспрессию определенных генов, ответственных за формирование иммунного ответа к чужеродному генетическому материалу [52] (рис. 2).

Например, в исследовании G. Dalmasso и соавт., результаты которого были опубликованы в 2011 г., получены данные о том, что в биоптатах кишечника двух немногочисленных групп грызунов (по четыре особи в каждой), стерильных и с непатогенной флорой ЖКТ, отмечалось достоверное различие в экспрессии отдельных генов.

Таким образом, результаты сравнительно недавно проведенных исследований позволяют предположить, что к изменению экспрессии определенных генов у пациентов, страдающих функциональными расстройствами, может приводить взаимодействие с микробными клетками, обитающими в ЖКТ.

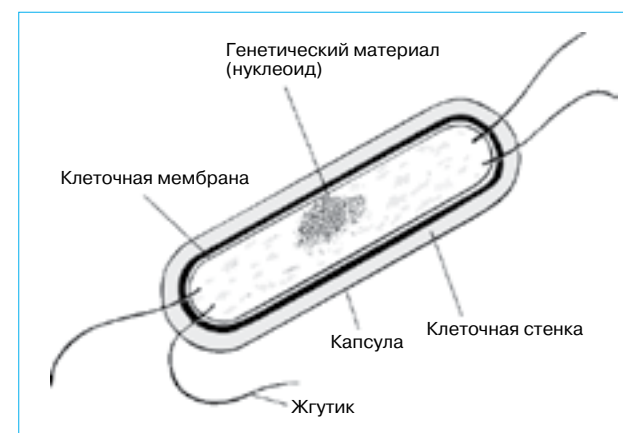


Рис. 1. Строение бактериальной клетки

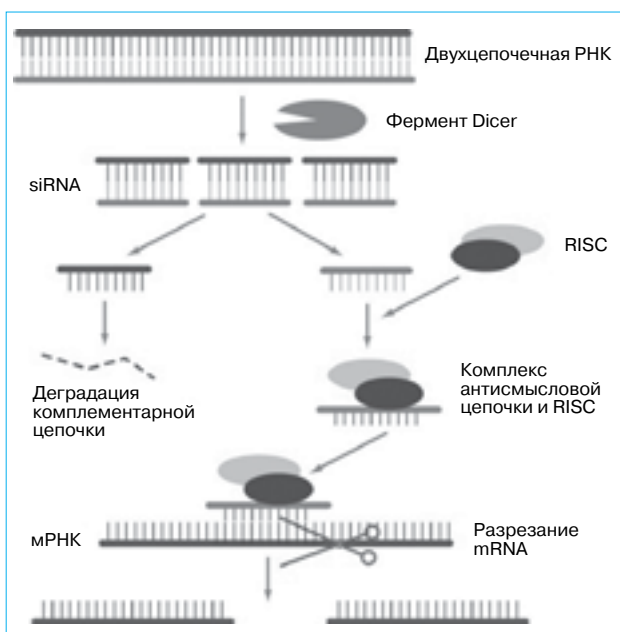


Рис. 2. Схема процесса РНК-интерференции

Современные подходы к лечению СРК

В настоящее время, с позиций медицины, основанной на доказательствах, в лечении пациентов, страдающих СРК, подтверждена эффективность средств, нормализующих моторику, влияющих на висцеральную чувствительность или воздействующих на оба механизма.

Препараты, оказывающие влияние на воспалительные изменения кишечной стенки и состав кишечной микрофлоры, пока не нашли широкого применения у рассматриваемой категории больных.

Уровни доказательности и степени рекомендаций. Уровней доказательности исследования может быть несколько — от 3 до 5–7. Обычно они обозначаются римскими цифрами (чем меньше цифра, тем большую достоверность имеет исследование):

- к категории I относятся хорошо разработанные крупные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, данные мета-анализов нескольких рандомизированных контролируемых исследований или систематических обзоров;
- к категории II принадлежат когортные исследования и исследования типа случай-контроль;
- к категории III принято относить неконтролируемые исследования и соглашения специалистов.

В том случае если результаты оригинальных исследований рассмотрены, но статистически не объединены, обзор можно назвать качественным систематическим обзором.

В количественном систематическом обзоре, иначе называемом мета-анализ, для объединения результатов двух или более исследований используются статистические методы.

Изложение результатов ряда исследований без точного описания методов отбора и синтеза данных называют обзором литературы.

Практические рекомендации по диагностике и лечению чаще всего опираются на данные исследований и подразделяются на 3–5 уровней, которые принято обозначать латинскими буквами — A, B, C, D, E.

Рекомендации уровня A базируются на результатах исследований, относимых к I категории доказательности и, следовательно, отличаются наиболее высоким уровнем достоверности. Достоверность рекомендаций уровня B также довольно высока — при их формулировании используются материалы исследований II категории. Рекомендации уровня C строятся на основании неконтролируемых исследований и согласительных решений специалистов (III категория доказательности) [45].

Препараты для купирования боли

Для купирования боли при СРК применяются различные группы спазмолитиков: блокаторы М-холинорецепторов, натриевых, кальциевых каналов, а также *трициклические антидепрессанты* (ТЦА) и *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (СИОЗС).

На основании мета-анализа 22 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований ($n=1778$), посвященных изучению эффективности двенадцати спазмолитических препаратов для лечения абдоминальной боли у больных с СРК (циметропия бромид, гиосцина бутилбромид, тримебутин малеат, мебеверин гидрохлорид, альверин цитрат, отилония бромид, дицикловерин гидрохлорид, пирензипин, прифиния бромид, пропинокс и росиверин), было показано, что эффективность данной группы препаратов составляет 53–61% (эффективность плацебо 31–41%). Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков варьировал от 3,5 до 9: 3,5 — при лечении гиосцина бутилбромидом, 4,5 — при приеме отилония бромида. Гиосцина бутилбромид был рекомендован как препарат первой линии в связи с высоким уровнем проведенных исследований и большой выборкой больных [30]. Уровень рассмотренных исследований приравнивался к I категории, достоверность практических рекомендаций — к категории A.

Для лечения абдоминальной боли возможно также применение психотропных препаратов. По данным мета-анализа 13 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, проведенных с целью оценки эффективности ТЦА и СИОЗС у пациентов, страдающих СРК ($n=789$), показатель NNT оказался равным 4 (для ТЦА) и 3,5 (для

СИОЗС). Однако следует учитывать, что приверженность больных к лечению указанными средствами низкая и 28% пациентов самостоятельно прекращают их прием [28]. Эффективность этой группы препаратов доказана в исследованиях, которые могут быть отнесены к I категории, тем не менее уровень практических рекомендаций, согласно American College of Gastroenterology (ACG), соответствует категории B, что связано с недостаточным количеством сведений о безопасности и переносимости психотропных средств у больных с СРК.

Препараты для купирования диареи

Для лечения СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) применяется лоперамид гидрохлорид. Снижая тонус и моторику гладкой мускулатуры ЖКТ, препарат улучшает консистенцию стула, уменьшает количество позывов на дефекацию, но не оказывает существенного влияния на другие симптомы заболевания, в том числе на абдоминальную боль [15, 24]. В связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований по сравнению лоперамида с другими антидиарейными средствами уровень доказательности его эффективности относится ко II категории, уровень практических рекомендаций некоторые авторы относят к категории A — при диарее, не сопровождающейся болью, и к категории C — при наличии боли в животе [33].

Приводятся отдельные наблюдения, свидетельствующие об эффективности диоктаэдрического смектита в лечении СРК с диареей, уровень доказательности при этом соответствует II категории, а уровень практических рекомендаций — категории C [16].

Согласно данным мета-анализа 18 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований ($n=1803$), короткий курс приема невсасывающегося антибиотика рифаксимины достаточно эффективно купирует диарею, а также способствует уменьшению вздутия живота у больных с СРК. При этом показатель NNT равнялся 10,2 [40]. Несмотря на высокую эффективность рифаксимины, нет сообщений о безопасности длительного приема препарата. Исследования, в которых подтверждалась эффективность рифаксимины, можно отнести к I категории, уровень практических рекомендаций — к категории B [34].

Препараты для лечения запора

Лечение при хронических запорах, в том числе СРК с преобладанием запоров (СРК-З), начинается с общих рекомендаций, таких как увеличение в рационе пациента объема потребляемой жидкости до 1,5–2 л в сутки, повышение содержания растительной клетчатки, а также уси-

ление физической активности. Однако с позиций доказательной медицины уровень исследований, в которых изучалась эффективность общих мероприятий (диета, богатая клетчаткой, регулярный прием пищи, потребление достаточного количества жидкости, физическая активность) был невысоким и базировался большей частью на мнении экспертов, основанном на отдельных клинических наблюдениях [47], т. е. уровень доказательности соответствовал III категории, достоверность практических рекомендаций — категории C.

Для лечения СРК с запорами применяются слабительные следующих групп:

- слабительные, увеличивающие объем каловых масс (пустые оболочки семян подорожника);
- осмотические слабительные (макрогол 4000, лактулоза);
- слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (бисакодил).

Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого, придают каловым массам мягкую консистенцию, не оказывают раздражающего действия на кишку, не всасываются, не вызывают привыкания. Опубликован мета-анализ 12 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований ($n=591$), посвященных изучению эффективности применения слабительных данной группы в лечении запоров у больных с СРК, однако большая часть таких исследований была выполнена 10–15 лет назад. Тем не менее, слабительные, увеличивающие объем каловых масс, оказывались эффективными у каждого 6-го пациента, страдающего СРК с запорами ($NNT=6$) [30]. Эффективность препаратов указанной группы, в частности псиллиума, доказана в исследованиях категории II, уровень практических рекомендаций может быть отнесен к категории B — по данным American College of Gastroenterology (ACG), American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) [50].

Осмотические слабительные способствуют замедлению всасывания воды и увеличению объема кишечного содержимого. Не всасываются и не метаболизируются в ЖКТ, не вызывают структурных изменений толстой кишки и привыкания, способствуют восстановлению естественных позывов на дефекацию, увеличивают частоту стула с 2,0 до 5,0 в неделю [31, 38]. Увеличение частоты стула и улучшение консистенции каловых масс через 3 мес от начала приема полиэтиленгликоля отмечалось у 52% больных, страдавших запорами, и лишь у 11% пациентов, принимавших плацебо [50]. Эффективность осмотических слабительных была доказана в плацебоконтролируемых исследованиях, включая длительное применение (в течение 12 мес) и использование в педиатрии [50].

Вместе с тем при применении отдельных слабительных данной группы (например, лактулозы) нередко возникает такой побочный эффект, как

вздутие живота. Для предотвращения развития метеоризма синтезирован (при сохранении исходной эффективности) комбинированный препарат на основе порошка микронизированной безводной лактулозы в сочетании с парафиновым маслом (трансулоза). Благодаря микронизации улучшается осмотическое действие лактулозы, что позволяет снизить ее дозу по сравнению с раствором препарата. Парафиновое масло сокращает развитие слабительного действия до 6 ч и обеспечивает дополнительные эффекты размягчения и скольжения.

Уровень доказательности эффективности представленной группы препаратов отнесен к категории I, однако уровень доказательности практических рекомендаций варьирует от категории A (по данным AGG) до категории B (по данным ASCRS).

Слабительные средства, стимулирующие моторику кишки, стимулируют хеморецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливают ее перистальтику. Согласно результатам недавно проведенного исследования, количество самостоятельных актов дефекации у больных, страдающих хроническими запорами, увеличивалось на фоне приема бисакодила с 0,9 до 3,4 в неделю, что было достоверно выше, чем у пациентов, принимавших плацебо (с 1,1 до 1,7 в неделю) [43, 50]. Стимулирующие слабительные одобрены FDA (Food and Drug Administration) и могут применяться при беременности и в педиатрической практике [37, 41]. Между тем, несмотря на достаточно высокий уровень их эффективности и безопасности, большинство исследований, проведенных с целью определения данных показателей и выполненных более 10 лет назад, по уровню доказательности могут быть отнесены к категории II. По данным ACG, уровень практических рекомендаций относится к категории B, по данным ASCRS — к категории C, что, вероятно, связано с возможностью возникновения боли на фоне приема стимулирующих слабительных [13].

Препараты комбинированного действия

Помимо препаратов, оказывающих влияние на какой-либо определенный симптом заболевания — абдоминальную боль, диарею или запор, в лечении пациентов с СРК применяются также лекарственные средства, которые, с учетом механизма своего действия, способствуют и уменьшению боли в животе, и нормализации частоты и консистенции стула. Так, для лечения абдоминальной боли и нарушений стула у пациентов, страдающих СРК, с успехом применяются агонисты периферических опиоидных рецепторов, нормализующие двигательную активность кишечника в результате влияния на различные подтипы периферических

опиоидных рецепторов, и, кроме того, повышающие порог болевой чувствительности за счет воздействия на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга. Препарат указанной группы — тримебутина малеат — безопасен при длительном применении [21], эффективен при сочетанной функциональной патологии (в частности, сочетании синдрома функциональной диспепсии и СРК), а также эффективнее мебеверина уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли [46, 54]. Однако уровень доказательности применения тримебутина соответствует лишь II категории, уровень практических рекомендаций — категории B.

К средствам комбинированного действия для лечения пациентов с СРК может быть отнесен также препарат метеоспазмил, включающий в себя два активных компонента — альверина цитрат и симетикон. Альверина цитрат — миотропный спазмолитик, который оказывает прямое спазмолитическое действие, блокируя поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки через потенциалзависимые кальциевые каналы (VOC), а также не прямое спазмолитическое действие, блокируя нейрорецепторы рецепторзависимых кальциевых каналов (ROC). Кроме того, альверина цитрат связывается с серотониновыми рецепторами подтипов 1A и 3 (5-HT_{1A} и 5-HT₃), выступая в качестве их антагониста и тем самым ограничивая передачу информации к структурам ЦНС, снижает висцеральную чувствительность и способствует уменьшению болевого синдрома [53].

Таким образом, при приеме метеоспазмилы устранение нарушений транзита и уменьшение выраженности болевого синдрома происходят за счет нормализации моторики и выраженности центральной сенситизации.

Входящий в состав препарата симетикон представляет собой химически инертное вещество, способствующее увеличению адсорбции газов в кишечнике и уменьшающее вздутие живота. Помимо этого, симетикон снижает проницаемость слизистой толстой кишки, способствуя ограничению проникновения через нее чужеродных веществ и, вероятно, снижению сенсibilизации первичных афферентных нервных окончаний [53].

При оценке эффективности метеоспазмилы в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, проведенном Т. Wittman в 2010 г., установлено, что уменьшение интенсивности абдоминальной боли у больных с СРК при применении данного препарата было более выраженным, чем при назначении плацебо — по *визуальной аналоговой шкале* (ВАШ) с 7,1 до 3,9 баллов и с 7,4 до 5,0 баллов соответственно. Количество пациентов, у которых уменьшение выраженности боли в животе по шкале ВАШ оказалось более 50%, было значительно выше в группе больных, принимавших метеоспазмил (46,8 и 34,3% соответ-

ственно). Препарат хорошо переносился больными, частота побочных эффектов (тошнота, боль в верхних отделах живота, головная боль, астения) составила лишь 3,4% [53].

При сравнении эффективности метеоспазмилы и агониста опиоидных рецепторов тримебутина выявлено, что комбинация альверина цитрата и симетикона уменьшает выраженность болевого синдрома в большей мере (с 4 до 1 балла), чем тримебутин (с 4 до 3,2 балла по ВАШ). Кроме того, метеоспазмил уменьшает выраженность метеоризма и в большей степени нормализует частоту и консистенцию стула в сравнении с тримебутином [20]. По данным ряда исследований, эффективность метеоспазмилы была сходной с таковой при применении мебеверина [12].

Согласно нашим наблюдениям, метеоспазмил оказался эффективным для купирования симптомов заболевания у 61,5% пациентов, страдавших обстипационным вариантом СРК, и у 58,8% больных с СРК с преобладанием диареи (рис. 3 и 4), что согласуется с результатами зарубежных исследований [30].

В целом уровень доказательности исследований, подтверждающих эффективность метеоспазмилы, относится к I категории, уровень практических рекомендаций — к категории A.

Перспективные направления в лечении больных с СРК

С учетом наличия умеренно выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника у больных с СРК, а также возможного нарушения качественного и количественного состава микрофлоры при данном заболевании и влияния ее на экспрессию определенных генов, играющих роль в модулировании иммунного ответа, изучается эффективность препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты), а также средств, влияющих на качественный и количественный состав кишечной микрофлоры (пробиотики).

В литературе имеются сведения о возможном положительном эффекте при СРК кортикостероидов, однако доказательная база относительно эффективности этой группы препаратов пока недостаточна [18].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном R. Corinaldesi (2009), оценивалась эффективность месалазина у больных с СРК. Было показано, что на фоне лечения значительно уменьшалось количество тучных клеток в слизистой оболочке кишки, а также улучшалось общее самочувствие больных. Но существенного влияния на выраженность абдоминальной боли, вздутие живота и скорость транзита по кишечнику не наблюдалось [17]. В пилотном исследовании

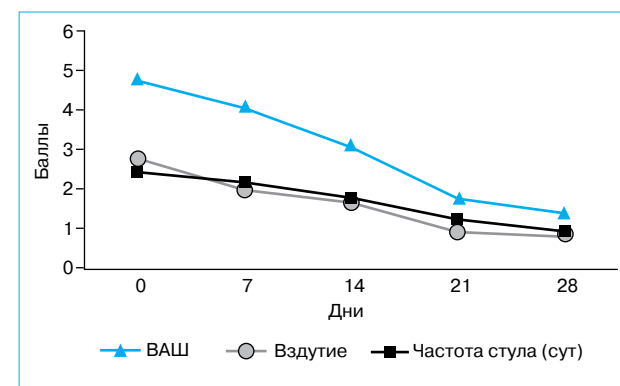


Рис. 3. Динамика основных симптомов заболевания: интенсивности абдоминальной боли, метеоризма и частоты стула в группе СРК-Д на фоне лечения метеоспазмиллом

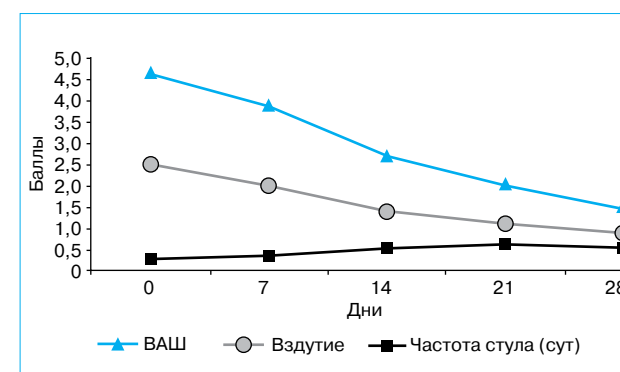


Рис. 4. Динамика основных симптомов заболевания: интенсивности абдоминальной боли, метеоризма и частоты стула в группе СРК-З на фоне лечения метеоспазмиллом

месалазина у больных с диарейным вариантом СРК отмечалось улучшение состава кишечной микрофлоры у 46% больных [11]. Однако в целом судить об эффективности указанной группы препаратов в лечении пациентов, страдающих СРК, не представляется возможным в связи с малым количеством и недостаточно высоким уровнем доказательности проведенных исследований.

Положительный эффект пробиотиков у больных с СРК, вероятнее всего, связан с нормализацией иммунного ответа при взаимодействии бактериальной клетки с организмом хозяина [2, 49]. По данным мета-анализа 14 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включавших более тысячи пациентов, страдавших СРК, применение пробиотиков способствовало уменьшению выраженности таких симптомов заболевания, как абдоминальная боль и метеоризм (показатель NNT при этом колебался от 9 до 21) [32].

В другом мета-анализе 19 исследований, также выполненных для оценки эффективности пробиотиков и включавших 1950 пациентов с СРК, показатель NNT оказался равным 4 [29].

Для купирования симптомов СРК (боль в животе, диарея), согласно данным проведенных

исследований, доказана эффективность и безопасность следующих микроорганизмов (уровень доказательности относится ко II категории, уровень практических рекомендаций — к категории B): *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *B. animalis* [26].

К ноябрю 2011 г. было опубликовано более 66 обзоров и мета-анализов, посвященных исследованию эффективности пробиотиков в лечении больных, страдавших СРК. В большинстве публикаций сообщается о высокой эффективности данной группы препаратов. Вместе с тем отмечается необходимость проведения дальнейших исследований

для уточнения оптимальной комбинации штаммов микроорганизмов, входящих в состав конкретного препарата, количества микробных клеток в нем, продолжительности курса лечения и корректной оценки его эффективности [34].

Заключение

Открытие новых патогенетических механизмов СРК приведет в дальнейшем к увеличению групп лекарственных средств, эффективно купирующих клинические проявления болезни у данной категории пациентов, что, вероятно, позволит улучшить качество жизни таких больных.

Список литературы

1. Воробьев А.А. Микробиология и иммунология. — М.: Медицина, 1999.
1. Vorobyov A.A. Microbiology and Immunology. — Moscow: «Meditzina», 1999 [in Russian]
2. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 4–14.
2. Ivashkin V.T. Basic concepts and statements of fundamental immunology // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. — 2008. — Vol. 18, N 4. — P. 4–14. [in Russian]
3. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. — М.: Медпресс, 2002.
3. Ivashkin V.T., Baranskaya E.K. The selected lectures on gastroenterology / Eds. V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin. — Moscow: Medpress, 2002. [in Russian]
4. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 4. — С. 75–82.
4. Ivashkin V.T., Poluektova E.A. Combination of functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. — 2011. — Vol. 21, N 4. — P. 75–82. [in Russian]
5. Кетлинский С.А., Симбирицев А.С. Цитокины. — СПб: Фолиант, 2008.
5. Ketlinsky S.A., Simbirtzev A.S. The Cytokines. — St. Petersburg: Foliant, 2008. [in Russian]
6. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. — М.: Медицина, 2002.
6. Kryzhanovskiy G.N. The Disregulatory Pathology: The Manual for the clinicians and the biologists. — Moscow: «Meditzina», 2002. [in Russian]
7. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. — М.: Медицина, 1997.
7. Kryzhanovskiy G.N. The general pathophysiology of the nervous system. — Moscow: «Meditzina», 1997. [in Russian]
8. Новиков А.В., Яхно Н.Н. Невропатическая боль, патофизиологические механизмы и принципы терапии // РМЖ. — 2001. — № 9 (7–8). — С. 318–327.
8. Novikov A.V., Yakho N.N. The neuropathic pain, the pathophysiological mechanisms and the principles of therapy // Rus. Med. J. — 2001. — N 9 (7–8). — P. 318–327. [in Russian]
9. Павленко С.С. Эпидемиология боли // Неврол. журн. — 1999. — № 4 (1). — С. 41.
9. Pavlenko S.S. The epidemiology of pain // The Neurological Journal. — 1999. — N 4 (1). — P. 41. [in Russian]

10. Шептулин А.А., Кучумова С.Ю. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По материалам докладов 16-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, Вена, 2008 // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 4. — С. 81–85.
10. Sheptulin A.A., Kuchumova S.Yu. New in studying of irritable bowel syndrome (On the data of reports of the 16-th United European Gastroenterology Week, Vienna, 2008 // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. — 2009. — Vol. 19, N 4. — P. 81–85. [in Russian]
11. Andrews CN, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Aug; 34 (3):374–83.
12. Barthet M, et al. Efficacite de l'association citrate d'alverine-simethiconedans le traitement du syndrome de l'intestine irritable. Gastroenterologie. 1996; 10:2–7.
13. Bengtsson M, Ohlsson B. Psychological well-being and symptoms in women with chronic constipation treated with sodium picosulphate. Gastroenterol Nurs. 2005 Jan–Feb; 28 (1):3–12.
14. Beutheu-Youmba S, Belmonte LE, et al. The expression of the tight junction proteins, claudin-1, occludin and ZO-1 is reduced in the colonic mucosa of patients with irritable bowel syndrome. Gut. 2010; 59 (suppl. II):52.
15. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). Dig Dis Sci. 1984 Mar; 29 (3):239–47.
16. Chang FY, Lu CL, Chen CY, Luo JC. Efficacy of diocetahedralsmectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec; 22 (12):2266–72.
17. Corinaldesi R, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Aug; 30 (3):245–52.
18. Crentsil V. Will corticosteroids and other anti-inflammatory agents be effective for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome? Med Hypotheses. 2005; 65 (1):97–102.
19. Dalmasso G, Nguyen HT, et al. Microbiota modulate host gene expression via microRNAs. PLoS One. 2011 Apr 29; 6 (4).
20. Danne O, et al. Efficacite compare du citrate d'alverine et de la mebeverine chez les adultesattents de troubles fonctionnelsintestinaux. Concour Medical. 1996; 36/37 (suppl).
21. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. J Int Med Res. 1997 Sep–Oct; 25 (5):225–46.
22. Devor M. Pain Mechanism and pain syndromes. 1996. An Updated Review, IASP Press: 103–12.
23. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology. 2006 Apr; 130:1377–90.
24. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol. 1996 May; 31(5):463–8.
25. Fire A, Mello CC, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature. 1998 Feb 19; 391 (6669):806–11.
26. Floch MH, Walker WA, Madsen K, et al. Recommendations for probiotic use-2011 update. J Clin Gastroenterol. 2011 Nov; 45 (suppl):168–71.
27. Foley SJ, et al. Depressed serotonin transporter in platelets of patients with IBS and diarrhea (IBS-D) and coeliac disease: a biomarker a low grade inflammation in duodenal biopsies. Gut. 2008; 57:97.
28. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut. 2009 Mar; 58 (3):367–78.
29. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut. 2009 Mar; 58 (3):367–78.
30. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008 Nov 13; 337.
31. Ford AC. Management of irritable bowel syndrome. Minerva Gastroenterol Dietol. 2009 Sep; 55 (3):273–87.
32. Hoveyda N, Heneghan C, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol. 2009; 9:15.
33. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, et al. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. Alim Pharm & Ther Dec. 2004; 20, (11–12):1253–69.
34. Lisa Graham. ACG releases recommendations on the management of irritable bowel syndrome. Am Fam Physician. 2009 Jun 15; 79 (12):1108–17.
35. Lobo B, Vicario M, Martinez C, et al. Clinical improvement in IBS after disodium cromoglycate involves mast cell-mediated toll-like receptor signaling downregulation. Gut. 2010; 59 (suppl. II):52.
36. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Talley NJ, et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. Mayo Clin Proc. 2000; 75 (9):907–12.
37. Loening-Baucke V, Pashankar DS. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. Pediatrics. 2006 Aug; 118 (2):528–35.
38. Longstreth GF, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006 Apr; 130 (5):1480–91.
39. Martinez C, Vicario M, Lobo B, et al. Mucosal mast cell-mediated tight junction impairment correlates to symptom severity in diarrhea-prone irritable bowel syndrome patients. Gut. 2010; 59 (suppl. II):18.
40. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012 Jan; 107 (1):28–35.
41. Migeon-Duballet I, et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. Curr Med Res Opin. 2006 Jun; 22 (6):1227–35.
42. Mohammadian G, Dlugosz A, Lindberg G. Human β -defensins in colon mucosa of patients with irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and healthy controls. Gut. 2011; 60 (suppl. 3):313.
43. Mueller-Lissner S, Kamm MA, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol. 2010 Apr; 105 (4):897–903.
44. Rambaud J-C, et al. Gut microflora. Digestive physiology and pathology. John LibbeyEurotext. Paris. 2006.
45. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, et al. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. Philadelphia, Pa: Churchill-Livingstone, 2000.
46. Schaffstein W, Panijel M, Luttecke K. Comparative safety and efficacy of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. Curr Ther Res 1990; 47:136–45.
47. Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Dietary fiber. Indigestible dietary plant constituents and colon function. Med Monatsschr Pharm. 1988 Oct; 11 (10):331–6.
48. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011 Sep; 106 (9):1582–91;1581,1592.
49. Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. J Intern Med. 2005 Jan; 257 (1):78–92.
50. Tack J, Müller-Lissner S, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective. Neurogastroenterol Motil. 2011 Aug; 23 (8):697–710.
51. Tudor GJ. A general practice study to compare alverine citrate with mebeverine hydrochloride in the treatment of irritable bowel syndrome. Br J ClinPract. 1986 Jul; 40 (7):276–8.
52. Voorhoeve PM, Agami R. Knockdown stands up. Trends Biotechnol. 2003. Jan; 21 (1):2–4.
53. Wittmann T, et al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Mar; 31 (6):615–24.
54. Zhong YQ, et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. ZhonghuaNeiKeZaZhi. 2007 Nov; 46 (11):899–902.

УДК 616.37-002.2

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита

(Проект)

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ.
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

Координатор проекта: академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин
Координатор работы: член-корреспондент РАМН, профессор И.В. Маев
Научный совет: академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин, член-корреспондент РАМН, профессор И.В. Маев, профессор О.С. Шифрин, профессор А.А. Шептулин, доцент А.В. Охлобыстин, доцент Ю.А. Кучерявый
Рабочая группа: доцент А.В. Охлобыстин, доцент Ю.А. Кучерявый

The Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and the Treatment of Chronic Pancreatitis (Draft)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

The Project Coordinator: Academician of the Russian Academy for Medical Sciences, professor V.T. Ivashkin
The Work Coordinator: Corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, professor I.V. Mayev.
The Research Council: Professor V.T. Ivashkin, professor I.V. Mayev, professor O.S. Shifrin, professor A.A. Sheptulin, associate professor A.V. Okhlobystin, associate professor Yu. A. Kucheryavyy
The Working Group: associate professor A.V. Okhlobystin, associate professor Yu. A. Kucheryavyy

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: okhlobystin@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1.
Okhlobystin Alexey V. — MD, associate professor of the chair of the internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: pancreat_guidelines@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Street, 1, bld. 1
Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ. Контактная информация: proped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1
Kucheryavyy Yury A. — MD, associate professor of the chair of the propedeutics of internal diseases and gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Contact information: proped@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20/1.

В данном документе представлен проект практических рекомендаций по диагностике и консервативному лечению *хронического панкреатита* (ХП). Положения разработаны рабочей группой в ходе поиска и анализа литературы с последующим согласованием.

Хронический панкреатит — заболевание с выраженной неоднородностью патологического процесса и клинических проявлений. База доказательности уровня I для диагностики и терапии отсутствует. Несмотря на недостаточную научную обоснованность, в рекомендациях собраны воедино основные современные данные, касающиеся мировых стандартов лечения ХП. Даны рекомендации относительно клинического и диетического подхода, по оценке функции *поджелудочной железы* (ПЖ), лечению при внешнесекреторной недостаточности последней и вторичном *сахарном диабете* (СД), по медикаментозному купированию боли и профилактике болевых приступов. В разделе фармакотерапии приведены *уровни доказательности* — УД и *степени надежности рекомендаций* — СНР (табл. 1 и 2). Представлены рекомендации по применению наиболее подходящих методов лучевой диагностики.

Цель данных рекомендаций состоит в разработке практического руководства по диагностике и лечению ХП для гастроэнтерологов и врачей общей практики на основе строгого методического подхода. Благодаря использованию методов лучевой диагностики и разработок молекулярной биологии описаны специфические формы

ХП: аутоиммунный панкреатит [24, 40, 47, 75, 90], парадуоденальный панкреатит [108, 151] и панкреатит, связанный с мутациями генов [49, 73, 131, 151]. Однако в настоящее время отсутствуют какие-либо международные соглашения относительно их определения и/или лечения. По этой причине детальные положения, касающиеся указанных специфических форм заболевания, не рассматривались.

Определение

Хронический панкреатит — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции [4, 48].

Эпидемиология

Распространенность в Европе составляет 25,0–26,4 случая на 100 тыс. населения, в России — 27,4–50,0 случая на 100 тыс. населения. В мире возникла тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, за последние 30 лет — более чем в 2 раза. Заболеваемость ХП в развитых странах колеблется в пределах 5–10 случаев на 100 тыс. населения; в мире в целом — 1,6–23 случая на 100 тыс. населения в год [56, 87, 132, 136].

Обычно ХП развивается в среднем возрасте (35–50 лет). В развитых странах средний возраст с момента установления диагноза снизился

Таблица 1
Уровни доказательности согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины

Уровень	Тип данных
1a	Мета-анализ <i>рандомизированных контролируемых исследований</i> (РКИ)
1b	Хотя бы одно РКИ
2a	Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации
2b	Хотя бы одно методически правильно выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования — сравнительные, корреляционные или «случай—контроль»
4	Заключение консенсуса, экспертное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица 2
Степени надежности рекомендаций согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины

Степень	Доказательная основа
A	Соответствует исследованиям уровня 1
B	Соответствует исследованиям уровней 2 или 3, или базируется на исследованиях уровня 1
C	Исследования уровня 4 или экстраполяция от исследований уровней 2 или 3
D	Уровень доказательности 5, противоречивые или незавершенные исследования любого уровня

с 50 до 39 лет, среди заболевших увеличилась доля женщин (на 30%), первичная инвалидизация достигает 15% [87, 132].

Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20% в течение первых 10 лет и более 50% — через 20 лет (в среднем 11,9%). В 15–20% случаев больные погибают от осложнений, возникающих во время обострений панкреатита, другие — вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений [56, 87, 132, 136].

Этиология

Современные представления об этиологии заболевания отражает классификация TIGAR-O [69], согласно которой выделяют:

Токсический/метаболический ХП, связанный со злоупотреблением алкоголем; табакокурением (риск повышается в 8–17 раз); гиперкальциемией; гиперпаратиреозом; гиперлипидемией; хронической почечной недостаточностью; действием медикаментов и токсинов.

Идиопатический:

- раннего начала (боль),
- позднего начала (боль отсутствует у 50%; быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности),
- тропический,
- тропический кальцифицирующий панкреатит,
- фиброкалькулезный панкреатический диабет.

Наследственный:

аутосомно-доминантный:

- мутации катионического трипсиногена (в кодонах 29 и 122),

аутосомно-рецессивный:

- мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator),
- мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1),
- мутации катионического трипсиногена (кодоны 16, 22, 23),
- мутации α_1 -антитрипсина.

Аутоиммунный:

- изолированный аутоиммунный,
- аутоиммунный в рамках системного IgG₄-ассоциированного заболевания,
- ассоциированный с синдромом Шегрена,
- ассоциированный с воспалительными заболеваниями толстой кишки,
- ассоциированный с первичным билиарным циррозом.

ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита:

- постнекротический (тяжелый *острый панкреатит* — ОП),
- рецидивирующий ОП,
- сосудистые заболевания / ишемический,
- лучевой.

Обструктивный:

- расстройства сфинктера Одди (стеноз или дискинезия),
- обструкция протока (например, опухоль),
- периампулярные кисты *двенадцатиперстной кишки* (ДПК),
- посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур — папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т. д.),
- pancreas divisum.

Токсические факторы

Алкоголь является причиной 60–70% случаев ХП. Доза ежедневного употребления алкоголя, при которой ХП возникает в течение 10–15 лет, составляет примерно 60–80 мл/сут. Пол, наследственные и другие факторы могут играть базовую роль, в результате чего термин «токсический панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем [3]. Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития и прогрессирования ХП.

Существует несколько способов выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем. Тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT), позволяет провести достоверную оценку, но требует перевода традиционных величин в стандартные дозы приема. *Паддингтонский алкогольный тест* (ПАТ) [122] занимает мало времени и сопоставим по чувствительности с AUDIT.

Курение

Отношение вероятности развития ХП для курильщиков по сравнению с некурящими колеблется от 7,8 до 17,3, риск повышается с увеличением числа выкуренных сигарет. Курение — независимый фактор риска развития ХП.

Диета

Зависимость между белково-калорийной недостаточностью, присутствием в диете каких-либо определенных продуктов, а также гипертриглицеридемией, другими гиперлипидемиями и ХП не установлена.

Наследственные факторы

Мутации гена катионического трипсиногена приводят к развитию *наследственного панкреатита* (НП) [148]. У больных НП симптомы обычно возникают в возрасте до 20 лет, на этом фоне заметно повышается риск развития аденокарциномы поджелудочной железы. У пациентов с идиопатическим ХП выявлены мутации гена CFTR [131] и ингибитора трипсина (PSTI или SPINK1) [123]. В смешанной российской попу-

Паддингтонский алкогольный тест

1. Вы употребляете алкоголь?
Да — переход к пункту 2
Нет

2. Сколько максимально Вы можете выпить в любой день? (в скобках указано соответствующее объему напитка число порций)

Пиво / сидр

Кружки (2)

Банки (1,5)

Крепкое пиво / сидр

Кружки (5)

Банки (4)

Вино

Стаканы (1,5)

Бутылки (9)

Крепленое вино

Стаканы (1)

Бутылки (12)

Крепкие спиртные напитки

Однократно (1)

Бутылки (30)

Общее количество

3. Как часто Вы употребляете 8/6 (для мужчин и женщин соответственно) стандартных порций алкогольных напитков в день:

- один раз в неделю или чаще = ПАТ статус+
- или, если менее часто:
 - по крайней мере один раз в месяц = ПАТ статус+
 - менее одного раза в месяц = ПАТ статус– (переход к пункту 4)

4. Как Вы считаете, этот осмотр Вас врачом связан с приемом алкоголя?
Да = ПАТ статус+
Нет = ПАТ статус–

ляции мутация N34S в гене SPINK1 встречается достоверно чаще, чем в контроле (14,6 и 2,9% соответственно; $p < 0,05$). Отношение шансов развития идиопатического ХП при наличии мутации N34S в этом исследовании составляет 4,6. Мутация N34S статистически достоверно чаще встречалась у больных кальцифицирующим панкреатитом ($p < 0,01$) и у пациентов с наличием псевдокист ($p < 0,05$). Отношение шансов развития кальцификации у лиц с наличием N34S составляет 13,4, что свидетельствует о немалой роли в развитии заболевания мутации N34S, определяющей 10% и более случаев идиопатического ХП [14].

Обструкция протоков

Состояниями, связанными с развитием обструктивного ХП, являются травма, наличие конкрементов, ложные кисты и опухоли. Точно не установлено, возникает ли ХП на фоне pancreas divisum и дисфункции сфинктера Одди.

Иммунологические факторы

Аутоиммунный панкреатит (АИП) может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями [13].

Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики АИП включают гипергаммаглобулинемию, повышение уровня IgG₄ и наличие определенных аутоантител (антинуклеарные анти-

тела, антитела к лактоферрину, к карбоангидразе II и гладкой мускулатуре). Важным моментом является выявление данного состояния, поскольку оно хорошо поддается лечению кортикостероидами.

Диагностические критерии АИП — система HiSort — включают в себя следующие группы признаков:

- морфологические признаки («Histology») — перидуктальный лимфоплазмочитарный инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений и/или лимфоплазмочитарный инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством IgG₄-позитивных клеток — ≥ 10 в поле зрения (п/з);
- результаты методов лучевой диагностики («Imaging») — диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность *главного панкреатического протока* (ГПП);
- серологические маркёры («Serology») — повышение уровня IgG₄ сыворотки (8–140 мг%);
- вовлечение других органов («Other organ involvement») — стриктуры желчных протоков, фиброзирование брюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфоаденопатия средостения;
- ответ на лечение («Response to steroid therapy») — положительный эффект от назначения 30–40 мг/сут преднизолона в течение 1 мес.

Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности выявления АИП.

Уровень А — типичные гистологические признаки

Наличие одного или более из следующих признаков:

— участок ткани с характерными особенностями лимфоплазмочитарного склерозирующего панкреатита;

— ≥ 10 IgG₄⁺ клеток в п/з на фоне лимфоплазмочитарной инфильтрации.

Уровень В — типичные лабораторно-инструментальные данные

Наличие всех признаков:

— диффузное увеличение ПЖ по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ) с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»);

— диффузная неравномерность просвета ГПП при эндоскопической ретроградной панкреатикографии (ЭРПГ);

— повышение содержания IgG₄ в сыворотке крови.

Уровень С — положительный ответ на стероидные гормоны

Наличие всех признаков:

— исключение всех прочих причин поражения ПЖ;

— повышение уровня IgG₄ сыворотки или поражение других органов, подтвержденное обнаружением большого количества IgG₄⁺ клеток;

— исчезновение/значительное улучшение панкреатических или внепанкреатических изменений на фоне терапии стероидами.

Другие и редкие метаболические факторы

К доказанным причинам ХП относятся хроническая почечная недостаточность и гиперпаратиреоз, ишемическое поражение при атеросклерозе мезентериальных сосудов [8], тогда как роль лекарственных средств и токсических веществ остается точно не доказанной.

Морфология

Для хронического панкреатита характерны очаговый фиброз с разрушением паренхимы экзокринной части ПЖ, фиброз с неравномерным, очаговым распределением в междольковом пространстве, расширение панкреатических протоков, гиперплазия и метаплазия протокового эпителия и формирование кист; изолированный внутريدольковый фиброз не специфичен для ХП. При алкогольном ХП возникают белковые пробки, камни ПЖ [15].

При аутоиммунной этиологии морфологически выявляют склерозирующий панкреатит с лимфо-

плазмочитарной инфильтрацией; обнаруживается обильная (более 10 клеток в п/з) инфильтрация ткани ПЖ IgG₄-позитивными клетками с двумя или более из следующих признаков: перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация, облитерирующий флебит, вихревидный фиброз [55]. АИП подразделяют на два варианта: тип 1 — панкреатит с преобладанием склерозирования при участии лимфо- и плазмочитов и тип 2 — с преобладанием идиопатической деструкции протоков. При 1-м типе АИП (лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит) протоковый эпителий сохранен, выражен облитерирующий флебит. При 2-м типе (идиопатический продуктоцентрический панкреатит) определяется гранулоцитарная деструкция протокового эпителия, характерны перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация; характерна инфильтрация стенки протоков нейтрофилами.

При длительном течении ХП возрастает риск развития аденокарциномы ПЖ. Гистологические изменения, приводящие в результате к раку, развиваются медленно и постепенно. Предшественником рака ПЖ может быть панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (*pancreatic intraepithelial neoplasia* — PanIN) — специфические морфологические изменения в стенках протоков. Различают 3 степени PanIN. При PanIN-1 определяется плоский (PanIN-1A) или папиллярный (PanIN-1B) слизистый эпителий без признаков клеточной атипии, при PanIN-2 — атипия клеток с преобладанием папиллярного эпителия. При PanIN-3 наблюдаются значительные аномалии в строении клеточных ядер, аномальные митозы и отшнуровывание клеток в просвет протоков (соответствует раку *in situ*).

Классификация ХП [6]

1. По этиологии:

- билиарнозависимый,
- алкогольный,
- дисметаболический,
- инфекционный,
- лекарственный,
- аутоиммунный,
- идиопатический.

2. По клиническим проявлениям:

- болевой,
- диспептический,
- сочетанный,
- латентный.

3. По морфологическим признакам:

- интерстициально-отечный,
- паренхиматозный,
- фиброзно-склеротический,
- гиперпластический,
- кистозный.

4. По характеру клинического течения:

- редко рецидивирующий,

- часто рецидивирующий,
- с постоянно присутствующей симптоматикой.

5. Осложнения:

- нарушения оттока желчи,
- портальная гипертензия (подпеченочная),
- эндокринные нарушения:
 - панкреатогенный СД,
 - гипогликемические состояния и др.,
 - воспалительные изменения — абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, пневмония, экссудативный плеврит, паранефрит и пр.

Согласно классификации МКБ-10 (блок: болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы) выделяют следующие рубрики:

K86.0 Хронический панкреатит алкогольной этиологии;

K86.1 Другие хронические панкреатиты;

K86.3 Ложная киста поджелудочной железы.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления

Первичные клинические признаки ХП — боль в животе и недостаточность функции ПЖ, но у пациентов могут проявляться также последствия осложнений.

Боль в животе — основной симптом ХП. Обычно локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливается после приема пищи и уменьшается в положении сидя или наклоне вперед. Наблюдается у 80–90% пациентов, у 10–20% отмечается «безболевого панкреатит» [147]. Приступы боли могут рецидивировать (тип А: непродолжительные приступы длительностью до 10 дней на фоне длительных безболевых периодов), иногда пациенты испытывают постоянную боль (тип В: более тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2-мес, чаще наблюдается при алкогольном ХП) [101] (УД 2b — СНР В). Существование феномена «выгорания ПЖ» при панкреатите, сопровождающегося спонтанным стиханием боли и развитием экзокринной недостаточности, пока не доказано.

Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90%. Клиническими проявлениями нарушения всасывания жиров являются стеаторея и метеоризм. Потеря массы тела наблюдается у 30–52% больных. У пациентов с алкогольным панкреатитом признаки мальдигестии возникают в среднем через 10 лет от появления первых клинических симптомов. Также может встречаться мальабсорбция жирорастворимых витаминов и

витамина В₁₂, но клинически выраженные гиповитаминозы развиваются редко.

У 70% больных ХП со временем нарушается толерантность к глюкозе. Вероятность возникновения *эндокринной недостаточности* начинается постепенно повышаться спустя 10 лет после начала заболевания [28]. Панкреатогенный СД отличается от диабета 1-го и 2-го типа более высоким риском развития гипогликемии и сниженной частотой кетоацидоза вследствие ухудшения секреции глюкагона [110] и сопутствующего нарушения функции печени у лиц с алкогольной этиологией ХП [35]. Такие осложнения, как макро-/микроангиопатия, нефропатия, нейропатия и ретинопатия столь же часты, как и при диабете 1-го типа [110]. Они в значительной степени зависят от длительности заболевания, редко влияя на продолжительность жизни, поскольку определяющими факторами прогноза для больных ХП являются исходы алкогольной и никотиновой зависимости (сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли).

Определение стадий хронического панкреатита [2, 97]

Стадия I. Преклиническая стадия, которая характеризуется отсутствием клинической симптоматики заболевания. При случайном обследовании выявляют типичные для ХП изменения данных КТ или ЭРХПГ.

Стадия II. Начальные проявления, характеризующиеся частыми эпизодами обострения ХП, которые могут быть ошибочно расценены как ОП.

С течением времени рецидивы становятся менее тяжелыми, но симптоматика сохраняется в периоды между приступами. На этой стадии может существенно ухудшаться качество жизни.

Стадия обычно продолжается 4–7 лет.

Стадия III. Постоянно присутствует симптоматика ХП, прежде всего абдоминальная боль. Пациенты значительно сокращают объем принимаемой пищи из-за опасения усиления боли. Отмечаются признаки экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности.

Стадия IV. Атрофия ПЖ, развитие экзо- и эндокринной недостаточности, что проявляется стеатореей, похуданием и сахарным диабетом. Снижается интенсивность боли, прекращаются острые приступы заболевания. Могут развиваться тяжелые системные осложнения ХП и рак ПЖ.

Осложнения

Возможно формирование псевдокист вследствие разрывов протоков ПЖ, на месте предыдущего некроза ткани и последующего скопления секрета. Псевдокисты встречаются приблизительно у 1/3 пациентов с ХП [31]. Кисты могут быть

бессимптомными или вызывать боли в верхней половине живота, нередко проявляются сдавлением соседних органов. Спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при ОП [126]; у пациентов с алкогольным ХП спонтанная регрессия описана в 25,7% случаев, а персистирование без клинических проявлений — в 23% [77]. Риск развития серьезных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет менее 10% [145, 154].

Отек и фиброз ПЖ могут вызывать сдавление общего желчного протока и развитие желтухи (у 16–33% пациентов). В некоторых случаях желтуха может быть постоянной или носить рецидивирующий характер с незначительным риском возникновения вторичного билиарного цирроза печени.

Воспаление и фиброз перипанкреатической клетчатки могут приводить к сдавлению и тромбозу селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен, однако развернутая картина портальной гипертензии наблюдается редко. Возможны подпеченочная форма портальной гипертензии, эрозивный эзофагит, синдром Маллори–Вейсса, возникновение гастродуоденальных язв (они обусловлены значительным снижением продукции бикарбонатов ПЖ), хроническая непроходимость двенадцатиперстной кишки, развитие рака ПЖ, абдоминального ишемического синдрома, остеопороза.

ХП может сопровождаться панкреонекрозом с развитием инфекционных осложнений (воспалительные инфильтраты, гнойные холангиты, септические состояния).

Когортные исследования показывают наличие связи между ХП и раком ПЖ [91, 120] (УД 1b — СНР В)

Рекомендации

- Пациенты с ХП подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и витамина В₁₂. Требуется устранение дефицита.
- Остеопороз — установленное осложнение ХП. Рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии) [80]. Научно обоснованный, в том числе с экономической точки зрения, динамический скрининг кальциевого обмена у больных без гиперпаратиреоза не разработан.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании характерных приступов абдоминальной боли, признаков недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ у пациента, регулярно принимающего алкоголь.

В отличие от острого панкреатита при ХП редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче, поэтому если это происходит, можно подозревать формирование псевдокист или панкреатического асцита. Стойко повышенный уровень амилазы в крови позволяет сделать предположение о макроамилаземии (при этом амилаза образует крупные комплексы с белками плазмы, не фильтрующиеся почками, а в моче наблюдается ее нормальная активность) или допустить наличие внепанкреатических источников гиперамилаземии.

Внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии

- Почечная недостаточность
- Болезни слюнных желез:
 - эпидемический паротит
 - конкремент
 - радиационный сиаладенит
- Осложнения челюстно-лицевой хирургии
- «Опухолевая» гиперамилаземия:
 - рак легкого
 - рак пищевода
 - рак яичников
- Макроамилаземия
- Ожоги
- Диабетический кетоацидоз
- Беременность
- Трансплантация почки
- Травма головного мозга
- Лекарственные препараты (морфин)
- Болезни органов брюшной полости:
 - желчных путей (холецистит, холедохолитиаз)
 - осложнения язвенной болезни — перфорация или пенетрация язв
 - непроходимость или инфаркт кишечника
 - внематочная беременность
 - перитонит
 - аневризма аорты
 - послеоперационная гиперамилаземия

Выбор метода визуализации должен быть основан на его доступности, наличии соответствующих навыков у персонала и степени инвазивности исследования.

Методы лучевой диагностики

Выбор метода визуализации должен быть основан на доступности метода, наличии соответствующих навыков у персонала и степени инвазивности метода исследования.

- Рентгенография области ПЖ
- Трансабдоминальное УЗИ (расширение протоков, псевдокисты, кальцификация, расширение общего желчного протока, воротной, селезеночной вен, асцит)
- Компьютерная томография с внутривенным контрастированием

Таблица 3

Изменения ПЖ при ХП по данным лучевых методов диагностики

Показатель	Изменения
Размер органа	Обычно увеличение части или всего органа, редко сморщивание ПЖ
Плотность ткани	Как правило, слегка повышена, носит негетогенный характер, обычно с кистами или кальцификацией
Контур	Неровный
Проток железы	Расширенный (диагностика с помощью КТ возможна, если диаметр протока >5 мм)
Желчные протоки	Расширены при увеличении головки ПЖ
Двенадцатиперстная кишка	Сдавлена при увеличении головки ПЖ
Селезеночная вена	Иногда тромбирована, иногда с увеличением селезенки
Другие признаки	Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи ПЖ. Атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки

- Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ)
- ЭРХПГ (изменение структуры протоков, псевдокисты)
- Магнитно-резонансная томография.

Изменения ПЖ, выявляемые с помощью методов лучевой диагностики, приведены в табл. 3.

Рентгенография брюшной полости. В 30–40% случаев обзорная рентгенография выявляет кальцификацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Это исключает необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза ХП. Кальциноз ПЖ чаще всего встречается при алкогольном панкреатите, наследственном и редко при идиопатическом.

Ультразвуковая эхография. Трансабдоминальное УЗИ имеет недостаточную чувствительность и специфичность и редко дает информацию, достаточную для диагностики ХП. Основное значение метода заключается в исключении других причин боли в животе. С его помощью можно выявлять ХП на ранних стадиях, подтвердить диагноз на поздней стадии [89], обнаружить атрофию паренхимы, дилатацию ГПП и его боковых ветвей, внутрипротоковые кальциевые конкременты, псевдокисты [26, 69, 142]. Трансабдоминальное УЗИ надежно выявляет конкременты размером >5 мм, особенно при их локализации в головке железы. Однако получаемое изображение имеет более низкое пространственное и контрастное разрешение, чем при КТ. Таким образом, отрицательный результат УЗИ не исключает наличие конкрементов.

Трансабдоминальное УЗИ эффективно для подтверждения диагноза прогрессирующего хронического панкреатита (УД 4 — СНР С).

Компьютерная томография. Чувствительность КТ при диагностике ХП составляет 75–90%, специфичность — 85% [109]. В настоящее время это метод выбора для первичной диагностики и при обострении заболевания. Стандартом иссле-

дования является мультidetекторная (мультиспиральная) КТ.

Данными КТ, указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация ГПП, интра- или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезеночной вены [99]. К другим признакам относятся неоднородность структуры и увеличение размеров ПЖ [23]. Снижение интенсивности изображения характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие.

КТ с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза железы (отсутствие накопления контрастного вещества).

КТ — наиболее эффективный метод определения локализации и топографии конкрементов поджелудочной железы (УД 3 — СНР С).

Эндоскопическое ультразвуковое исследование. ЭУЗИ все чаще используется для диагностики ХП. Оно сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (<3 мм). Этот минимально инвазивный метод визуализации применяется и с лечебной целью [68].

ЭУЗИ, а также магнитно-резонансная панкреатохолангиография (МРПХГ) с секретинным тестом являются наиболее надежными методами визуализации изменений паренхимы и протоков ПЖ на ранних стадиях заболевания [111, 115]. Однако интерпретация данных затруднена отсутствием «золотого стандарта» и диагностических критериев, большой вариабельностью пороговых величин и результатов у разных исследователей, а также отсутствием стандартной терминологии.

После проведения конференции по соглашению относительно критериев ЭУЗИ были опубликованы критерии Rosemont (табл. 4), которые включают в себя 4 признака, отражающих состояние паренхимы органа (гиперэхогенные очаги, гиперэхогенные тяжи, гипоэхогенные участки, кисты) и 5 протоковых критериев (дилатация ГПП, рас-

Таблица 4

Критерии диагностики по данным ЭУЗИ (критерии Rosemont)

Паренхиматозные признаки ХП					
Признак	Определение	Критерии		Ранг	Гистологическая корреляция
		главные	дополнительные		
А. Гиперэхогенные очаги с тенью	Эхогенные структуры ≥ 2 мм в длину и ширину с тенью	Главный А		1	Кальциноз паренхимы
Дольчатость	Хорошо отграниченные структуры размером ≥ 5 мм с гиперэхогенным ободком и относительно гипоэхогенным центром			2	Не известно
А. С ячеистостью	Наличие смежных ≥ 3 долек	Главный В			
В. Без ячеистости	Наличие несмежных долек		Да		
Гиперэхогенные очаги без тени	Эхогенные структуры (фокусы) ≥ 2 мм в длину и ширину без тени		Да	3	Не известно
Кисты	Анэхогенные, закругленной / эллиптической структуры, с или без перемычек		Да	4	Псевдокиста
Тяжистость	Гиперэхогенные тяжи ≥ 3 мм в длину по крайней мере в двух различных направлениях относительно плоскости изображения		Да	5	Не известно
Протоковые признаки ХП					
Конкременты в ГПП	Эхогенные структура(ы) в ГПП с акустической тенью	А		1	Конкременты
Неравномерность контура главного протока ПЖ	Неровность или нерегулярность контура и тенденция к расширению		Да	2	Не известно
Расширение боковых протоков	≥ 3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥ 1 мм в ширину, идущих от ГПП		Да	3	Расширение боковых протоков
Расширение главного протока ПЖ	$\geq 3,5$ мм в теле или $> 1,5$ мм в хвосте		Да	4	Расширение главного протока железы
Гиперэхогенность стенки ГПП	Эхогенные структуры с четкими границами $> 50\%$ ГПП в теле и хвосте		Да	5	Фиброз протоков

ширение боковых ветвей, неравномерность главного протока, гиперэхогенность стенок протока и наличие конкрементов) [128]. Выделяют 4 группы признаков по достоверности диагноза ХП: определенный ХП, предположительный ХП, неопределенный ХП и норма. Критерии на настоящее время еще не валидизированы, но их появление, должно повысить надежность исследования.

Критерии диагностики ХП по данным ЭУЗИ:
Определенный ХП

- Один главный А признак (+), ≥ 3 дополнительных признака
- Один главный А признак (+), главный В признак
- Два главных А признака

Предположительный ХП*

- Один главный А признак (+), < 3 дополнительных признака

* Диагностика ХП методом ЭУЗИ должна проводиться в соответствующих клинических условиях.

Один главный В признак (+), ≥ 3 дополнительных признака
 ≥ 5 дополнительных признака (любые)

Неопределенный ХП**

Три — четыре дополнительных признака, отсутствие главных признаков
Один главный В признак или в сочетании с < 3 дополнительными признаками

Норма

< 2 дополнительных признаков***, отсутствие главных признаков

Дифференциальная диагностика между воспалительным и злокачественным очагом, а также раннее выявление злокачественного образования у пациентов с диагностированным хроническим

** Требуется подтверждение дополнительным методом визуализации — ЭРПХГ, КТ, МРТ или функциональные пробы ПЖ (ФППЖ).

*** За исключением кист, дилатации главного протока ПЖ, гиперэхогенных очагов без тени, дилатации боковых протоков.

Таблица 5

Классификация панкреатограмм при ХП

Терминология	Главный проток	Измененные боковые ветви	Дополнительные признаки
Норма	Норма	Нет	—
Сомнительные данные	Норма	< 3	—
	Норма	≥ 3	—
Умеренно тяжелый ХП	Изменен	> 3	—
Тяжелый ХП	Изменен	> 3	Один и более: большая полость, обструкция, дефекты наполнения, выраженное расширение или неравномерность

Таблица 6

Кембриджская классификация ХП по данным КТ и УЗИ

Тяжесть	Изменения
Норма	ГПП < 2 мм Нормальный размер и форма железы Гомогенность паренхимы
Сомнительный ХП	Один признак из следующих: ГПП 2–4 мм; небольшое увеличение (до 2 норм); гетерогенность паренхимы
Легкий ХП	Необходимы два или более признаков: ГПП 2–4 мм; небольшое увеличение (до 2 норм); гетерогенность паренхимы
Умеренно тяжелый ХП	Мелкие полости < 10 мм Неравномерность диаметра протоков Очаговый острый панкреатит Повышенная эхогенность стенки протоков Неровность контуров
Тяжелый ХП	См. выше + один и более признаков: большие полости (> 10 мм); значительное увеличение железы (> 2 норм); дефекты наполнения внутри протоков или камни; обструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра; поражение соседних органов

панкреатитом остается трудной задачей для всех методов визуализации, однако методом, дающим наиболее точную характеристику тканей, является ЭУЗИ с тонкоигольной пункционной биопсией [114].

МРТ/МРПХГ с секретинным тестом и ЭУЗИ считаются лучшими методами визуализации для диагностики изменений паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП. (УД 3а — СНР В).

МРПХГ и ЭУЗИ — наиболее точные методы выявления аномалий развития ПЖ (УД 4 — СНР С).

Магнитно-резонансная томография. Данными МРТ, указывающими на ХП, являются снижение интенсивности сигнала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. При выполнении МРПХГ можно с высокой точностью определить заполненные жидкостью структуры — ГПП и псевдокисты. Поскольку боковые ветви визуализируются только

в 10–25% случаев [152], данный вид исследования имеет ограниченное диагностическое значение на ранних стадиях ХП. В настоящее время МРПХГ не обладает такой же чувствительностью и специфичностью, как ЭРХПГ, и поэтому не играет решающей роли при оценке состояния протока ПЖ.

МРПХГ с использованием секретина имеет очень высокую чувствительность [93] и может быть ценной у небольшой группы пациентов, у которых иначе невозможно подтвердить предполагаемый диагноз ХП.

Динамическая МРПХГ с секретинным тестом — основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических изменений системы протоков ПЖ, жидкостных стриктур, а также оценки внешнесекреторного резерва железы. (УД 3а — СНР В).

Трансабдоминальное УЗИ, КТ и МРТ способны диагностировать заболевание на поздних стадиях (УД 3а — СНР В).

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. ЭРХПГ позволяет выявить большую часть пациентов с хроническим панкреатитом. Этот метод дает возможность обнаружить изменения протока ПЖ и его ветвей (нерегулярное расширение протоков — «цепь озер»). Наибольшую ценность представляет при отсутствии данных ЭУЗИ или сомнительных результатах МРПХГ.

Критерии оценки тяжести ХП по Кембриджской классификации приведены в табл. 5 и 6.

Функциональные методы исследования

Функциональные пробы поджелудочной железы могут использоваться для диагностики хронического панкреатита при неопределенных результатах методов визуализации (УД 1с — СНР В).

Прямые методы

Имеют крайне ограниченное применение для диагностики ХП вследствие низкой доступности стимуляторов, плохой переносимости пациентами и неопределенными результатами исследований. По их данным невозможно отличить ХП от недостаточности функции поджелудочной железы без ХП. ФППЖ имеют значение для дифференциальной диагностики стеатореи.

Непрямые методы

Непрямые ФППЖ косвенно оценивают нарушение внешнесекреторной функции железы, они более доступны по сравнению с прямыми функциональными пробами. Однако эти методы имеют меньшую чувствительность и главным образом обнаруживают поздние стадии внешнесекреторной недостаточности.

Определение содержания жира в кале. Стандартное копрологическое исследование с выявлением нейтрального жира характеризуется низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи, оценки эффективности лечения, необходимо проводить тест трехкратно и учитывать рацион питания больного.

Метод количественного определения содержания жира в кале чувствителен для диагностики недостаточности функции ПЖ на поздних стадиях [106]. Он применяется на фоне диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии; сбор кала осуществляется в течение 72 ч. Данный тест используется только в рамках клинических исследований [61], его применение в рутинной клинической практике не уместно (УД 2b — СНР В).

Определение активности эластазы-1 в кале. Эластаза-1 сохраняет относительную стабильность при прохождении по желудочно-

кишечному тракту (ЖКТ). Наибольшие преимущества имеет выявление эластазы в кале иммуноферментным методом: с его помощью определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Данное исследование неинвазивное и сравнительно недорогое, но для него характерны низкая чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности железы и низкая специфичность при патологии ЖКТ, не связанной с ПЖ [79]. При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63%.

Дыхательный тест. Дыхательный тест заключается в пероральном приеме ^{13}C -меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизуются в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы. Выдыхаемый $^{13}\text{CO}_2$ определяется путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии, но, как и при других непрямых тестах, этот анализ имеет низкую чувствительность и специфичность.

Диагностика эндокринной недостаточности

Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем регулярного определения концентрации гликозилированного гемоглобина A1c (Hb_{A1c}), уровня глюкозы крови натощак или проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Оптимальная форма скрининга остается спорной [35]. Международный экспертный комитет с членами, назначенными Американской ассоциацией диабетологов, Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета и Международной федерацией диабета, рекомендовал использовать Hb_{A1c} (при уровне $\geq 6,5\%$), а не концентрацию глюкозы в крови для диагностики диабета [86]. Преимущества Hb_{A1c} заключаются в отсутствии строгой зависимости определения не натощак, а также в более низкой вариабельности результатов относительно показателей глюкозы крови [35].

Рекомендации

Таким образом, диагноз ХП может быть поставлен только на основании морфологических критериев или сочетания морфологических и функциональных критериев; однако, несмотря на наличие различных методов визуализации, диагностика ХП на ранних стадиях остается сложной задачей.

Обзорная рентгенография брюшной полости и УЗИ имеют невысокую чувствительность и не рекомендуются для подтверждения диагноза ХП. КТ, а также МРПХГ и все чаще ЭУЗИ стали методами выбора для верификации диагноза. В отдельных случаях играет роль и ЭРПГ. Одно

или все эти исследования могут понадобиться для верификации диагноза.

По результатам ФППЖ невозможно отличить ХП от недостаточности функции поджелудочной железы без ХП, данное исследование ограничено применимо для диагностики ХП.

Консервативное лечение

Цель консервативного лечения пациентов с ХП направлена на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений. При этом существует 6 главных задач [35]: 1) прекращение употребления алкоголя и отказ от курения; 2) определение причины боли в животе и попытка снижения ее интенсивности; 3) лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ; 4) выявление и лечение эндокринной недостаточности на ранних стадиях до развития осложнений; 5) нутритивная поддержка; 6) скрининг по поводу аденокарциномы ПЖ, особенно при наследственном панкреатите.

Изменение поведения (модификация образа жизни)

Полный отказ от употребления алкоголя рекомендуется для снижения частоты серьезных осложнений и смертности (УД 2b — СНР В). Кроме того, в условиях абстиненции в некоторых случаях отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление спиртных напитков способствует прогрессированию заболевания [35, 74, 78]. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от этой вредной привычки [78]. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается лучший ответ на терапию по устранению боли [29, 30, 41, 78, 81, 117, 140, 150]. Тем не менее, отказ от употребления алкоголя не всегда останавливает прогрессирование заболевания. Для прекращения злоупотребления алкоголем необходимо привлекать наркологов-психиатров, специализирующихся по вопросам алкогольной зависимости, с последующим наблюдением психологом [35].

В целом, очень сложно выделить роль курения при злоупотреблении алкоголем как этиологического фактора и фактора, влияющего на течение ХП, поскольку курение часто сопутствует злоупотреблению алкоголем [36, 103, 105, 116, 118, 127, 137, 138, 153]. Кроме того, воздержание от употребления алкоголя часто не связано с отказом от курения [74]. Ретроспективные данные указывают на благоприятное воздействие отказа от курения для уменьшения/профилактики боли и осложнений при ХП [82, 108] (УД 4 — СНР С). В любом случае, пациентам с ХП рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития ХП [108, 150].

Рекомендации

Всем пациентам с ХП следует принимать меры для отказа от курения и воздерживаться от употребления алкоголя.

Купирование боли в животе

При исключении осложнений панкреатита, которые требуют эндоскопического или хирургического лечения, должно проводиться последовательное консервативное лечение. Начальная терапия заключается в назначении диеты с низким содержанием жира. При интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков — парацетамола или *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС) (УД 4 — СНР С), при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу. Препараты следует принимать за 30 мин до еды для минимизации усиления боли после приема пищи [35, 74].

В России недоступны для реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций [35, 74, 121, 139, 147] о пробной, длительностью 6 нед терапии высокими дозами ферментов ПЖ (в форме таблеток без защитной оболочки) [28, 38, 147, 149] ввиду отсутствия подобных лекарственных средств на фармацевтическом рынке в России. При этом доказательств эффективности подобной терапии в контролируемых исследованиях недостаточно.

В отношении купирования боли при ферментной терапии в рандомизированных исследованиях получены противоречивые результаты [24]. Зарегистрированный в России таблетированный панкреатин, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, не имеет никаких свидетельств эффективности, так как не апробирован ни в одном плацебоконтролируемом исследовании. В большинстве исследований не выявлено преимуществ применения и микротаблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Для сравнения, в исследованиях с использованием таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, отмечено снижение боли по сравнению с плацебо. При этом следует помнить, что обязательным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение препаратов, подавляющих кислотную продукцию, — H_2 -блокаторов или *ингибиторов протонной помпы* (ИПП).

Есть большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения только микротаблетированного или минимикросферического панкреатина в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли [1, 5, 19], а также перекрестное исследование, показывающее преимущества минимикросфер

панкреатина над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой [17]. Кроме того, имеются убедительные свидетельства фармакоэкономических преимуществ (включая анализ и по купированию боли) при использовании современных минимикросфер и микро таблеток по сравнению с таблетированным энтеросолюбильным панкреатином [16, 18]. В целом, ферментная терапия при ХП с интенсивной болью в животе, вероятно, наиболее эффективна в отсутствие дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ [20, 102].

Доказана эффективность октреотида для угнетения секреции ПЖ, однако в настоящее время его не рекомендуют для лечения хронической боли [28] ввиду неоднозначности имеющихся данных и невозможности длительного применения (высокая стоимость, частые побочные явления).

У пациентов со стойкой болью в животе может потребоваться назначение анальгетиков. Начинать следует с препаратов с наименьшей активностью и в дальнейшем, в случае необходимости, переходить на сильнодействующие средства. Опиоидные анальгетики назначают первоначально только при сильных болях. Трициклические антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии, могут снижать выраженность болей и потенцировать эффект анальгетиков [21]. Данные препараты могут изменять чувствительность ткани центральной нервной системы и висцеральных нервов, роль которых предполагается в развитии боли при ХП [102].

Постоянное назначение внутрь антиоксидантов может быть эффективным для профилактики приступов боли (УД 1b – СНР С). Только одно рандомизированное контролируемое клиническое исследование продемонстрировало эффективность перорального назначения антиоксидантов в качестве дополнительной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол и метионин) для предотвращения болевых приступов. В целом, введение антиоксидантов привело к значительному сокращению числа дней, когда пациенты испытывали боль, и снижению потребности в анальгетиках. К 3-му месяцу уже отмечалось статистически значимое благоприятное воздействие антиоксидантов на купирование боли [34].

Выбор инвазивных методов лечения боли при ХП должен проводиться совместно с квалифицированными хирургами и эндоскопистами, которые могут предложить щадящие методики для устранения/уменьшения панкреатической боли (блокады, стентирование и др.) и/или хирургическое вмешательство [22].

Рекомендации

- Следует установить причину хронической боли для исключения патологии, требующей эндоскопического и/или хирургического лечения.

- Пациенту назначают дробный прием пищи, диету с низким содержанием жира, обязательны полный отказ от алкоголя и прекращение курения.

- В случае отсутствия эффективности от приема простых анальгетиков, по возможности, проводят пробное 6-недельное лечение высокими дозами ферментов ПЖ: микро таблетки/минимикросферы в сочетании с антисекреторными препаратами (ИПП).

- У пациентов с интенсивной болью к терапии добавляют анальгетические препараты: парацетамол или НПВС с последующим переходом, в случае необходимости, к сильнодействующим средствам – трамадолу, в отдельных случаях может потребоваться прием наркотических анальгетиков.

- Трициклические антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии и могут уменьшить выраженность боли и потенцировать эффект наркотических анальгетиков.

- При неэффективности консервативной терапии показана консультация хирурга и эндоскописта для оценки вероятности купирования боли после хирургического лечения.

Лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90% [28]. Хирургическое вмешательство на ПЖ (резекция) также может вызывать развитие и/или усугубление внешнесекреторной недостаточности железы [58, 107, 112] и потребовать проведения пожизненной заместительной ферментной терапии.

Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать серьезных осложнений и снизить смертность на фоне нарушения питания.

Диетотерапия. Белково-энергетическая недостаточность часто встречается у пациентов с ХП и при этом носит многофакторный характер вследствие ограничения количества принимаемой пищи, мальабсорбции, СД, нарушения перистальтики кишечника и сопутствующего хронического алкоголизма [12, 130]. Рекомендуется дробный прием пищи: небольшими порциями 5–10 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания [7]. Желательно высокое содержание белка и углеводов в пище, если это не усиливает боль и диспептические симптомы.

Степень ограничения жиров зависит от тяжести стеатореи. Основной задачей является купирование стеатореи не за счет ограничения приема жира (что необходимо для нормального всасывания жирорастворимых витаминов), а посредством назначения ферментной заместительной терапии в адекватной дозе. Лишь в тяжелых случаях, когда

выраженная стеаторея вызывает сильный дискомфорт и приводит к социальной дезадаптации, показана диета, содержащая менее 40–60 г жира в сутки (УД 5 – СНР D). Экспериментальные исследования по изучению ограничения потребления жиров у пациентов с недостаточностью функции ПЖ не проводились. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелыми нарушениями включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500–3000 калорий, потребление 1,0–1,5 г/кг/сут белков при уровне потребления жиров <30–40% суточного калоража [130].

Сложные углеводы и пищевые волокна могут быть полезными для замедления развития СД. Прием пищевых волокон часто ограничен при ХП на основании убеждения в том, что они адсорбируют пищеварительные ферменты, тем самым ослабляя их действие [83, 135]. Однако такое представление основывается на косвенных данных (например, дыхательных пробах с триолеином, на результаты которых может влиять замедленная эвакуация желудочного содержимого под действием волокон) [66].

Среднецепочечные триглицериды не показаны пациентам с ХП и недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ (УД 1b – СНР B), поскольку до сих пор не получено убедительных доказательств их эффективности. Кроме того, малоприятный вкус и высокая стоимость снижают приверженность к лечению. Имеются данные, что для их нормального переваривания и всасывания все же необходимо назначение ферментных препаратов [43, 44, 133].

У больных ХП может отмечаться нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), что сопровождается снижением их концентрации в сыворотке крови [65]. При этом клинически гиповитаминозы проявляются редко [71, 80, 113]. Поэтому больные с неконтролируемой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и/или длительным анамнезом ХП (более 5 лет) нуждаются в скрининге на предмет выявления дефицита жирорастворимых витаминов, при необходимости показано их парентеральное введение [74] (УД 1c – СНР B).

При ХП вследствие нарушения расщепления комплекса витамина B₁₂ с гаптокоррином (фактор Кастла) протеазами ПЖ может развиваться недостаточность его содержания в крови. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, есть также риск развития тиаминовой (витамин B₁), рибофлавиновой (витамин B₂) и пиридоксиновой (витамин B₆) недостаточности. В перечисленных случаях следует проводить заместительную витаминотерапию.

Заместительная ферментная терапия. Строго показана пациентам с ХП при наличии внешнесекреторной недостаточности ПЖ (УД 1a – СНР A).

Заместительная терапия панкреатическими ферментами:

- улучшает всасывание жиров [146];
- способна нормализовать состояние нутритивного статуса, например уровень жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в том числе и у больных без явной стеатореи [58, 61], предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D [80, 113];
- улучшает качество жизни при ХП (УД 4 – СНР D).

Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии:

- выраженная стеаторея;
- потеря массы тела;
- диарея;
- длительное (более 5 лет) течение ХП [63];
- состояние после хирургических вмешательств на ПЖ с признаками внешнесекреторной недостаточности (УД 5 – СНР B).

Пациентам с выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул в большом количестве) рекомендуется назначать ферменты ПЖ на основании клинических данных [74]. При ХП с признаками нутритивной недостаточности (снижение массы тела, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без верификации стеатореи с использованием количественной оценки потери жира с калом [63, 74].

Микро таблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку предотвращается инактивация липазы под действием кислоты в желудке и обеспечивается улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта [95]. Минимикросферы в диаметре от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с микро таблетками размером 1,8–2,0 мм [58, 96] (УД 1b – СНР A).

Таким образом, на прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определено будет влиять выбор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина содержание липазы, протеазы и амилазы не одинаково. Пациент должен получать не менее 25–40 000 ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 000 ед. – на промежуточный прием [35, 74, 100] (УД 2b – СНР B). Эффективность заместительной терапии более высока при назначении ферментов во время или сразу после еды [59] (УД 2b – СНР B).

Критериями для оценки эффективности назначения ферментов ПЖ обычно являются клиниче-

ские показатели: купирование диареи, нормализация диспептических симптомов и трофологического статуса [74]. У пациентов с отсутствием положительных результатов лечения могут применяться лабораторные методы контроля — количественное определение нейтрального жира в кале и дыхательная проба с меченым C^{13} -триолеином [61, 71]. Можно использовать также показатели трофологического статуса (уровень ретинолсвязывающего белка, транстретина, абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфоцитопении) [11]. Назначение в среднем 40 000 ед липазы на прием пищи в течение одного года приводит к нормализации всасывания жиров, значительно повышению массы тела, нормализации уровня ретинолсвязывающего белка и преальбумина у большинства больных ХП [61].

Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием высоких доз ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать препараты, подавляющие кислотную продукцию желудка [95] для улучшения эмульгации жира [58, 60] (УД 2а — СНР С). Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах. Несколько предварительных исследований демонстрируют эффективность подобной тактики [8, 9]. При персистирующей стеаторее нужно также исключать другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, нередко имеющим место при ХП [141], инвазию простейших, целиакию.

Адекватная заместительная терапия ферментами ПЖ значительно улучшает качество жизни у пациентов с внешнесекреторной недостаточностью функции ПЖ; установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателей качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом [52].

Рекомендации

- Рекомендуется дробный прием пищи с низким содержанием жиров, высоким содержанием белков и углеводов. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии.
- Пациентам с клиническими проявлениями недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ рекомендуется назначать заместительную ферментную терапию.
- При лечении мальабсорбции микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны по сравнению с незащищенными средствами.
- Рекомендуемая минимальная доза составляет 25 000–40 000 ед. липазы на основной прием пищи и 10 000–25 000 ед. — на промежуточный прием.

• Эффективность терапии может определяться по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов; любые сомнения в эффективности проводимого лечения следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии.

- Для достижения максимального эффекта заместительной ферментной терапии необходимо тщательно подбирать дозу.
- Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием в максимальных дозах ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать терапию, подавляющую желудочную секрецию (ИПП).

Лечение эндокринной недостаточности ПЖ

Диета при панкреатогенном сахарном диабете соответствует таковой при СД 1-го типа, исключая необходимость коррекции мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов; дробное питание обеспечивает профилактику гипогликемии [74]. Большинству пациентов с вторичным СД и неэффективностью соответствующей диеты требуется назначение инсулина. При развитии диабета в исходе выраженного фиброза паренхимы ПЖ пероральные гипогликемические средства не играют существенной роли [35, 86].

В процессе инсулинотерапии целевой уровень глюкозы должен соответствовать таковому при СД 1-го типа за исключением небольшого увеличения при эпизодах тяжелой гипогликемии. Для профилактики возникновения тяжелой гипогликемии следует обучать больных уделять внимание отказу от употребления алкоголя, повышению физической активности, дробному приему пищи и приверженности к заместительной ферментной терапии. В случаях нахождения на инсулинотерапии важно избегать гипогликемии.

Рекомендации

- При лечении СД на фоне ХП следует стремиться улучшить контроль за содержанием глюкозы, избегая развития гипогликемии.

Инвазивные вмешательства

При *осложненном* течении заболевания, а также в отдельных случаях с некупирующейся болью в животе показано проведение эндоскопического или хирургического лечения. Решение о выполнении вмешательства должно приниматься в центре, специализирующемся на консервативных и хирургических методах лечения заболевания ПЖ.

При *неосложненном* течении заболевания инвазивные вмешательства направлены на коррекцию морфологических изменений системы протоков ПЖ (стриктуры, конкременты), вос-

палительных изменений паренхимы или выполнение неврוליза.

Решение на проведение вмешательства должно быть тщательно взвешено с учетом оценки риска развития ранних и отдаленных осложнений. Необходимо исключить другие причины боли в верхних отделах ЖКТ. Выполнение вмешательства требуется в случае отсутствия в течение 3–6 мес адекватного купирования боли при последовательном применении консервативных методов (строгое соблюдение диеты, высокодозная терапия панкреатином, блокаторы желудочной секреции, ненаркотические анальгетики и трамадол, трициклические антидепрессанты), при существенном снижении качества жизни и нарушении трудоспособности [35].

Эндоскопические вмешательства

Эндоскопическое лечение не показано при бессимптомном расширении ГПП. Исследования по оценке влияния эндоскопических методов лечения на эндокринную и внешнесекреторную функции ПЖ у таких пациентов отсутствуют [74].

Проспективные исследования свидетельствуют об эффективности эндоскопического лечения при наличии болей и дилатации ГПП [64, 76]. Это касается также сочетания эндоскопического лечения с литотрипсией при панкреатолитиазе [74], что обеспечивает улучшение качества жизни у 70% пациентов в период 5–9 мес, снижение частоты госпитализаций по поводу интенсивной боли и уменьшение потребности в анальгетиках [37, 54]. Для улучшения дренажа ГПП нередко требуется проведение комбинированных вмешательств, таких как сфинктеротомия, дилатация стриктур, литоэкстракция, установка стента. При рецидиве боли повторные эндоскопические процедуры имеют высокую эффективность [51, 124].

Эндоскопическое дренирование может быть предложено как метод выбора у больных с противопоказаниями к хирургическому вмешательству или отказом от него, а также являться предварительным этапом для оценки эффективности планируемого хирургического лечения [53, 57].

У пациентов с частыми приступами боли может выполняться сфинктеротомия для улучшения оттока секрета ПЖ. Однако данные об эффективности этого метода для устранения боли у больных без дилатации протока и обструкции отсутствуют.

В настоящее время имеются две стратегии стентирования ПЖ:

- удаление стента спустя 6–12 мес независимо от разрешения стриктуры ГПП;
- последующие замены стента вплоть до исчезновения стриктуры.

Купирование боли в течение 12 мес после стентирования отмечается у ¾ пациентов, однако исчезновение стриктур наблюдалось у неболь-

шой части больных [124, 134]. Перспективным подходом является точное измерение стриктуры дистальной части ГПП с поэтапной установкой стентов увеличивающегося диаметра (увеличение размера на 2–4 единицы каждые 6 мес). После окончательного удаления стента, установленного по такой методике, исчезновение стриктур наблюдалось в 95% случаев [50].

Эндоскопическое вмешательство при ХП показано в качестве временной меры для эффективного лечения холестаза, желтухи или холангита [74]. Кратковременность нахождения стента в холедохе определяется частыми осложнениями — окклюзией, миграцией стентов, нагноительными и септическими состояниями. Разрешение стеноза холедоха в проспективных исследованиях отмечалось не более чем у 10% больных [42, 67, 88]. Более агрессивное эндоскопическое лечение с последовательной установкой нескольких пластиковых стентов может привести к разрешению стриктуры в 44–90% случаев с последующим безрецидивным течением в сроки 13–48 мес после удаления стента [45, 62, 125].

Эндоскопическое лечение показано при псевдокистах ПЖ с наличием клинических проявлений, а также при осложненных негеморрагических псевдокистах. Применение данного метода при бессимптомных и неосложненных псевдокистах не показано независимо от их размера [154].

Эндоскопическое дренирование может быть предпочтительнее хирургического лечения, поскольку имеет лучшее соотношение польза/риск, отличается меньшей инвазивностью, обеспечивает дренирование аналогичной эффективности [74].

Хирургическое лечение: показания и методы

Показаниями к плановому хирургическому вмешательству у больных ХП служат [74]:

- нарушение трудоспособности, вызванное интенсивной некупирующейся болью в животе;
- отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение 3–6 мес;
- осложнения ХП, требующие хирургического вмешательства (кровотечения, непроходимость ДПК, симптоматические псевдокисты и др.);
- подозрение на рак ПЖ.

Купирование боли

Проспективные рандомизированные исследования по сравнению эффективности методов консервативного и хирургического устранения боли при ХП не проводились. Вероятно, хирургическое вмешательство, выполненное по поводу предполагаемой причины боли (этиотропное лечение), приведет к ее стойкому купированию. В исследованиях, оценивавших динамику боли после оперативного лечения, отмечена большая

вариабельность эффекта (от 47 до 80% больных) [31, 98].

В 7 рандомизированных исследованиях [39, 41, 57, 70, 84, 85, 94] после выполнения резекций ПЖ в общей сложности у 302 пациентов было зарегистрировано достоверное уменьшение боли.

У больных с бессимптомным течением ХП и дилатацией протока (>7 мм) хирургическая декомпрессия ГПП не обязательна, однако она может проводиться для профилактики прогрессирования экзо- и эндокринной недостаточности [74].

Осложнения ХП

Показаниями к проведению хирургического вмешательства у пациентов с осложнениями ХП являются:

- симптоматические псевдокисты;
- обструкция общего желчного протока;
- геморрагические осложнения;
- непроходимость ДПК.

При лечении симптоматических псевдокист эффективны хирургические и эндоскопические методы [27]. При хирургическом лечении может быть наложен анастомоз по Ру с петлей тощей кишки или с желудком, проводится также латеральная панкреатоэюностомия при дилатации ГПП (>7 мм) [119].

Обструкция общего желчного протока встречается приблизительно у 6% пациентов с клиническими проявлениями ХП. Она может быть эффективно устранена проведением гепатоеюностомии. Тактика лечения в значительной степени определяется длительностью желтухи, состоянием стриктуры, клиническими симптомами (например, болью), а также подозрением на злокачественный процесс. Консервативный подход показан при минимальных проявлениях непродолжительной желтухи и отсутствии существенных нарушений функции печени [25].

Рецидивирующая желтуха или клиническая картина с холангитом служат показанием для эндоскопической установки стента, являющейся безопасной и эффективной процедурой (частота осложнений от 4 до 7%) [32, 33]. Несмотря на то, что желтуха купируется вскоре после установки стента, полного разрешения стриктуры желчного протока удается достичь лишь у небольшой части пациентов, особенно при кальцифицирующем панкреатите. Лучшие результаты получены при поэтапной постановке нескольких стентов [45].

Хирургическое дренирование желчных путей показано при стойкой желтухе (более одного месяца), гнойном холангите, сепсисе, вторичном холедохолитиазе, выраженном увеличении головки ПЖ (воспалительного характера) и/или в связи с невозможностью исключения рака [72].

Непроходимость ДПК возникает редко (до 1% пациентов с ХП) [144]. В случае изолированного появления проводится гастроеюностомия. При сочетании непроходимости с другими осложнениями (боль и/или обструкция желчных протоков) выполняются резекции ПЖ с сохранением ДПК/привратника.

Рандомизированных контролируемых исследований по сравнению эффективности хирургического и эндоскопического дренирования желчных путей при ХП не проводилось.

Таким образом, при отсутствии признаков опухоли ПЖ хирургическое вмешательство должно быть методом выбора при наличии стриктуры желчных путей с клиническими проявлениями и желтухи длительностью более 1 мес. Оптимальная процедура все еще не определена. Выполняются различные операции – от создания обходного желчного анастомоза (холедохо- или гепатоеюностомия) до панкреатодуоденэктомии. При наличии воспалительного образования и/или подозрении на рак во всех случаях должна выполняться частичная или тотальная резекция головки ПЖ [74].

Подозрение на рак ПЖ

Применение всего доступного арсенала методов предоперационной диагностики (ЭУЗИ, КТ, МРТ, патоморфологические и клинко-лабораторные исследования) при подозрении на злокачественный процесс в большинстве случаев позволяет установить правильный диагноз. Однако при невозможности исключения рака показана резекция в целях получения необходимого материала для гистологического исследования (идеально интраоперационное срочное гистологическое исследование для определения объема резекции). Несвоевременно установленный диагноз рака ПЖ существенно ухудшает прогноз [129, 143].

Прогноз

Прогноз для жизни больного при хроническом панкреатите определяется возможным развитием осложнений, при которых требуется хирургическая коррекция (и которые сопровождаются соответственной интраоперационной летальностью).

Стандартизированный показатель смертности при ХП – 3,6:1 (больные с любой формой заболевания умирают в 3,6 раза чаще, чем люди такого же возраста из общей популяции) [104]. Выживаемость при ХП сокращают следующие факторы: возраст; курение и алкогольная этиология заболевания (продолжающийся прием алкоголя – на 60%). Прогноз в отношении качества жизни определяется развитием хронической боли и тяжестью недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ в исходе заболевания.

Заключение

Высказанные утверждения представляют собой первые практические рекомендации по лечению ХП в России. Они являются резуль-

Список литературы

1. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодиков Г.В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 103–108.
1. Belousova E.A., Nikitina N.V., Tzodikov G.V. The Optimization of the Therapeutic Regimens of the Chronic Pancreatitis by Enzymatic Drugs // Farmateka. – 2008. – N 13. – P. 103–108. [in Russian]
2. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 6. – С. 79–86.
2. Buklis E.R., Ivashkin V.T. Chronic Pancreatitis: Etiology, Pathology and Conservative Therapy // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. – 2006. – Vol. 16, N 6. – P. 79–86. [in Russian]
3. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямлиханова А.Ю. и др. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности // Бюлл. Сибирского отд. Рос. академии мед. наук. – 2009. – № 3. – С. 42–47.
3. Grigorieva I.N., Nikitenko T.M., Yamlikhanova A.Yu et al. The Alcoholic Pancreatitis: The Gender, Age-dependent and Genetic Peculiarities // The Bulletin of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences – 2009. – N 3. – P. 42–47. [in Russian]
4. Ивашкин В.Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. – 1993. – Т. 3, № 1. – С. 4–12.
4. Ivashkin V.T. The Horizons of the Clinical Gastroenterology // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. – 1993. – T. 3, N 1. – P. 4–12. [in Russian]
5. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2001. – № 5. – С. 15–19.
5. Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bayarmaa N. The efficiency of microencapsulated enzymes covered with enteric coating in chronic pancreatitis // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – N 5. – P. 15–19. [in Russian]
6. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г. и др. О классификации хронического панкреатита // Клин. мед. – 1990. – Т. 68, № 10. – С. 96–99.
6. Ivashkin V.T., Khazanov A.I., Piskunov G.G. et al. On classification of the Chronic Pancreatitis // Clin. Med. – 1990. – Vol. 68, N 10. – P. 96–99. [in Russian]
7. Ивашкин В.Т., Шевченко В.П. Питание при болезнях органов пищеварения. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005.
7. Ivashkin V.T., Shevchenko V.P. The nutrition in the digestive diseases – M.: «GEOTAR-Media», 2005. [in Russian]
8. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколина И.А. и др. Клинические особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 20–24.
8. Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A. et al. Clinical features of chronic pancreatitis in patients with calcification of mesenteric blood vessels // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. – 2007. – Vol. 17, N 1. – P. 20–24. [in Russian]
9. Кучерявый Ю.А. Опыт применения эзомерпазола в комплексной терапии обострения хронического панкре-

татом критической оценки исследований выполненных по стандартам доказательной медицины с учетом практического опыта.

- атита // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2005. – № 6. – С. 35–41.
9. Kucheryavyy Yu.A. The Experience of the Use of Ezomeprazole in Complex Therapy of Relapse of Chronic Pancreatitis // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – N 6. – P. 35–41. [in Russian]
10. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 78–83.
10. Kucheryavyy Yu.A. The Assessment of the Efficiency of the Combined Antisecretory and Enzyme Therapy during the Chronic Pancreatitis with Heavy Exocrine Failure // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. – 2004. – Vol. 14, N 2. – P. 78–83. [in Russian]
11. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б. и др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. – 2012. – № 2. – С. 100–104.
11. Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V., Moskaleva A.B. et al. The Impact of Alimentary State on the Course of Chronic Pancreatitis. – 2012. – N 2. – P. 100–104. [in Russian]
12. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2012. – № 7. – С. 10–16.
12. Kucheryavyy Yu.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V. The Alimentary State as the Factor of the Risk of Chronic Pancreatitis Complications and the Development of the Pancreatic Failure // Experiment. Clin. Gastroenterol. – 2012. – N 7. – P. 10–16. [in Russian]
13. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2010. – № 6. – С. 3–10.
13. Kucheryavyy Yu.A., Oganessian T.S. Autoimmune Pancreatitis: The Algorithms of Diagnosis and Approaches to the Treatment // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – N 6. – P. 3–10. [in Russian]
14. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Тибилова З.Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2011. – № 7. – С. 7–12.
14. Kucheryavyy Yu.A., Petrova N.V., Tibilova Z.F. The N34S pancreatic secretory inhibitor tripsin's gene mutations among the patients with chronic idiopathic pancreatitis // Experiment. Clin. Gastroenterol. – 2011. – N 7. – P. 7–12 [in Russian]
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: В 2 т. – 2008. – С. 976.
15. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. The Pancreatic Diseases: In 2 volumes – 2008. – P. 976. [in Russian]
16. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. и др. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью // Фарматека. – 2010. – № 15. – С. 98–104.
16. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganessian T.S. et al. Pharmacoeconomic efficiency of the substitution therapy by the different pancreatin drugs in the patients suffering from chronic pancreatitis with exocrine pancreatic failure // Farmateka. – 2010. – N 15. – P. 98–104. [in Russian]

17. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В.* и др. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2010. — № 6. — С. 29–37.
17. *Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Sviridova A.V.* et al. The efficiency of the treatment of pancreas exocrine failure by different pancreatin drugs // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — N 6. — P. 29–37. [in Russian]
18. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Трошина И.В.* и др. Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2011. — № 4. — С. 18–25.
18. *Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Troshina I.V.* et al. Pharmacoeconomic indicators of the substitution enzymatic therapy of the exocrine pancreatic failure // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — N 4. — P. 18–25. [in Russian]
19. *Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А.* Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы // Фарматека. — 2011. — № 2. — С. 32–39.
19. *Mayev I.V., Sviridova A.V., Kucheryavyy Yu.A.* The long-lasting substitution enzymatic therapy by different pancreatin drugs among the patients suffering from chronic pancreatitis with pancreas exocrine failure // Farmateka. — 2011. — N 2. — P. 32–39. [in Russian]
20. *Охлобыстин А.В.* Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 2. — С. 38.
20. *Okhlobystin A.V.* The administration of the alimentary enzymes drugs in gastroenterology // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — N 2. — P. 38. [in Russian]
21. *Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т.* Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом // Consilium-Medicum. — 2000. — Т. 2, № 7.
21. *Okhlobystin A.V., Ivashkin V.T.* The Algorithms of the Management of Patients with Acute and Chronic Pancreatitis // Consilium-Medicum. — 2000. — Vol. 2, N 7. [in Russian]
22. Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под ред. *Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л., Баранской Е.К.* и др. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
22. Rationale for drug therapy of gastrointestinal and liver diseases. A guidebook for medical practitioners / Eds. *Ivashkin V.T., Lapina T.L., Baranskaya E.K.* et al. — Moscow: Litterra, 2003. — 1046 p. [in Russian]
23. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы / Под ред. *Ивашкина В.Т., Шифрина О.С., Соколиной И.А.* — М.: Литтерра, 2012.
23. The chronic Pancreatitis and Steatosis of the Pancreas / Eds. *Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A.* — Moscow: Litterra, 2012. [in Russian]
24. *Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.* Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2009. — № 3. — С. 3–8.
24. *Shifrin O.S., Ivashkin V.T.* The role of enzymatic drugs in the treatment of patients with algetic form of the chronic pancreatitis // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — N 3. — P. 3–8. [in Russian]
25. *Abdallah A.A., Krige J.E., Bornman P.P.* Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis // HPB (Oxford). — 2007. — Vol. 9, N 6. — P. 421–428.
26. *Adamek H.E., Jakobs R., Buttmann A.* et al. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy // Gut. — 1999. — Vol. 45, N 3. — P. 402–405.
27. *Aghdassi A., Mayerle J., Kraft M.* et al. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis // Pancreas. — 2008. — Vol. 36, N 2. — P. 105–112.
28. *Ahmed S.A., Wray C., Rilo H.L.* et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges // Curr. Probl. Surg. — 2006. — Vol. 43, N 3. — P. 127–238.
29. *Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G.* Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111, N 1. — P. 224–231.
30. *Ammann R.W., Muellhaupt B.* Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis // Gut. — 1994. — Vol. 35, N 4. — P. 552–556.
31. *Ammann R.W., Muellhaupt B.* The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116, N 5. — P. 1132–1140.
32. *Arslanlar S., Jain R.* Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery // Curr. Treat. Options Gastroenterol. — 2007. — Vol. 10, N 5. — P. 369–375.
33. *Bartoli E., Delcenserie R., Yzet V.* et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2005. — Vol. 29, N 5. — P. 515–521.
34. *Bhardwaj P., Garg P.K., Maulik S.K.* et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136, N 1. — P. 149–159.
35. *Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M.* et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis // S. Afr. Med. J. — 2010. — Vol. 100, N 12 (Pt. 2). — P. 845–860.
36. *Bourliere M., Barthet M., Berthezene P.* et al. Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? // Gut. — 1991. — Vol. 32, N 11. — P. 1392–1395.
37. *Brand B., Kahl M., Sidhu S.* et al. Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95, N 12. — P. 3428–3438.
38. *Brøsen A., Hughes M., Tenner S.* et al. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92, N 11. — P. 2032–2035.
39. *Buchler M.W., Friess H., Muller M.W.* et al. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis // Am. J. Surg. — 1995. — Vol. 169, N 1. — P. 65–69; discussion 69–70.
40. *Buscarini E., Frulloni L., de Lisi S.* et al. Autoimmune pancreatitis: a challenging diagnostic puzzle for clinicians // Dig. Liver Dis. — 2010. — Vol. 42, N 2. — P. 92–98.
41. *Cahen D.L., Gouma D.J., Nio Y.* et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356, N 7. — P. 676–684.
42. *Cahen D.L., van Berkel A.M., Oskam D.* et al. Long-term results of endoscopic drainage of common bile duct strictures in chronic pancreatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 17, N 1. — P. 103–108.
43. *Caliari S., Benini L., Bonfante F.* et al. Pancreatic extracts are necessary for the absorption of elemental and polymeric enteral diets in severe pancreatic insufficiency // Scand. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 28, N 8. — P. 749–752.
44. *Caliari S., Benini L., Sembenini P.* et al. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31, N 1. — P. 90–94.
45. *Catalano M.F., Linder J.D., George S.* et al. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple

- simultaneous stents // Gastrointest. Endosc. — 2004. — Vol. 60, N 6. — P. 945–952.
46. *Catalano M.F., Sahai A., Levy M.* et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification // Gastrointest. Endosc. — 2009. — Vol. 69, N 7. — P. 1251–1261.
47. *Chari S., Longnecker D.S., Kloppel G.* The diagnosis of autoimmune pancreatitis: a Western perspective // Pancreas. — 2009. — Vol. 38, N 8. — P. 846–848.
48. *Clain J.E., Pearson R.K.* Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? // Surg. Clin. North Am. — 1999. — Vol. 79, N 4. — P. 829–845.
49. *Cohn J.A., Friedman K.J., Noone P.G.* et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339, N 10. — P. 653–658.
50. *Costamagna G., Bulajic M., Tringali A.* et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results // Endoscopy. — 2006. — Vol. 38, N 3. — P. 254–259.
51. *Cremer M., Deviere J., Delhaye M.* et al. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients // Endoscopy. — 1991. — Vol. 23, N 3. — P. 171–176.
52. *Czako L., Takacs V., Hegyi P.* et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis // Can. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 17, N 10. — P. 597–603.
53. *Delhaye M., Arvanitakis M., Bali M.* et al. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis // Scand. J. Surg. — 2005. — Vol. 94, N 2. — P. 143–153.
54. *Delhaye M., Arvanitakis M., Verset G.* et al. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 2, N 12. — P. 1096–1106.
55. *Deshpande V., Mino-Kenudson M., Brugge W.* et al. Autoimmune pancreatitis: more than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2005. — Vol. 129, N 9. — P. 1148–1154.
56. *DiMagno M.J., DiMagno E.P.* Chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26, N 5. — P. 490–498.
57. *Dite P., Ruzicka M., Zboril V.* et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis // Endoscopy. — 2003. — Vol. 35, N 7. — P. 553–558.
58. *Dominguez-Munoz J.E.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2007. — Vol. 9, N 2. — P. 116–122.
59. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M.* et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21, N 8. — P. 993–1000.
60. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M.* et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // Gut. — 2006. — Vol. 55, N 7. — P. 1056–1057.
61. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M.* et al. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5, N 4. — P. 484–488.
62. *Draganov P., Hoffman B., Marsh W.* et al. Long-term outcome in patients with benign biliary strictures treated endoscopically with multiple stents // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 55, N 6. — P. 680–686.
63. *Dumasy V., Delhaye M., Cotton F.* et al. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99, N 7. — P. 1350–1354.
64. *Dumonceau J.M., Deviere J., Le Moine O.* et al. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results // Gastrointest. Endosc. — 1996. — Vol. 43, N 6. — P. 547–555.
65. *Dutta S.K., Bustin M.P., Russell R.M.* et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency // Ann. Intern. Med. — 1982. — Vol. 97, N 4. — P. 549–552.
66. *Dutta S.K., Hlasko J.* Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes // Am. J. Clin. Nutr. — 1985. — Vol. 41, N 3. — P. 517–525.
67. *Eickhoff A., Jakobs R., Leonhardt A.* et al. Endoscopic stenting for common bile duct stenoses in chronic pancreatitis: results and impact on long-term outcome // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13, N 10. — P. 1161–1167.
68. *Elmas N.* The role of diagnostic radiology in pancreatitis // Eur. J. Radiol. — 2001. — Vol. 38, N 2. — P. 120–132.
69. *Etemad B., Whitcomb D.P.* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120, N 3. — P. 682–707.
70. *Farkas G., Leindler L., Daroczi M.* et al. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy // Langenbecks Arch Surg. — 2006. — Vol. 391, N 4. — P. 338–342.
71. *Forsmark P.E.* Chronic pancreatitis and malabsorption // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99, N 7. — P. 1355–1357.
72. *Frey P.F., Suzuki M., Isaji S.* Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum // World J. Surg. — 1990. — Vol. 14, N 1. — P. 59–69.
73. *Frulloni L., Castellani C., Bovo P.* et al. Natural history of pancreatitis associated with cystic fibrosis gene mutations // Dig. Liver Dis. — 2003. — Vol. 35, N 3. — P. 179–185.
74. *Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A.* et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // Dig. Liver Dis. — 2010. — Vol. 42 (suppl. 6). — P. 381–406.
75. *Frulloni L., Scattolini C., Falconi M.* et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104, N 9. — P. 2288–2294.
76. *Gabbrielli A., Pandolfi M., Mutignani M.* et al. Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct // Gastrointest. Endosc. — 2005. — Vol. 61, N 4. — P. 576–581.
77. *Gouyon B., Levy P., Ruszniewski P.* et al. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis // Gut. — 1997. — Vol. 41, N 6. — P. 821–825.
78. *Gullo L., Barbara L., Labo G.* Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 95, N 4. — P. 1063–8.
79. *Gullo L., Ventrucci M., Tomassetti P.* et al. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44, N 1. — P. 210–213.
80. *Haaber A.B., Rosenfalck A.M., Hansen B.* et al. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency // Int. J. Pancreatol. — 2000. — Vol. 27, N 1. — P. 21–27.
81. *Hayakawa V., Kondo V., Shibata V.* et al. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. — 1989. — Vol. 34, N 1. — P. 33–38.
82. *Imoto M., DiMagno E.P.* Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis // Pancreas. — 2000. — Vol. 21, N 2. — P. 115–119.

83. *Isaksson G., Lilja P., Lundquist I.* et al. Influence of dietary fiber on exocrine pancreatic function in the rat // *Digestion.* — 1983. — Vol. 27, N 2. — P. 57–62.
84. *Izbicki J.R., Bloechle C., Broering D.P.* et al. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 228, N 6. — P. 771–779.
85. *Izbicki J.R., Bloechle C., Knoefel W.* et al. Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study // *Chirurg.* — 1997. — Vol. 68, N 4. — P. 369–377.
86. *Joffe B.I., Jackson W.P., Bank S.* et al. Effect of oral hypoglycaemic agents on glucose tolerance in pancreatic diabetes // *Gut.* — 1972. — Vol. 13, N 4. — P. 285–288.
87. *Jupp J., Fine D., Johnson P.D.* The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24, N 3. — P. 219–231.
88. *Kahl S., Zimmermann S., Genz I.* et al. Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98, N 11. — P. 2448–2453.
89. *Kalra M.K., Maher M.M., Sahani D.V.* et al. Current status of imaging in pancreatic diseases // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2002. — Vol. 26, N 5. — P. 661–675.
90. *Kamisawa V., Anjiki H., Takuma K.* et al. The natural course of autoimmune pancreatitis // *Hepato-gastroenterology.* — 2009. — Vol. 56, N 91–92. — P. 866–870.
91. *Kamisawa V., Tu Y., Egawa N.* et al. The incidence of pancreatic and extrapancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis // *Hepatogastroenterology.* — 2007. — Vol. 54, N 77. — P. 1579–1581.
92. *Kim D.H., Pickhardt P.J.* Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis // *Surg. Clin. North Am.* — 2007. — Vol. 87, N 6. — P. 1341–1358.
93. *Kinney V.P., Punjabi G., Freeman M.* Technology insight: applications of MRI for the evaluation of benign disease of the pancreas // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 4, N 3. — P. 148–159.
94. *Klempa I., Spatny M., Menzel J.* et al. Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation // *Chirurg.* — 1995. — Vol. 66, N 4. — P. 350–359.
95. *Krishnamurthy D.M., Rabiee A., Jagannath S.B.* et al. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2009. — Vol. 5, N 3. — P. 507–520.
96. *Kuhnelt P., Mundlos S., Adler G.* Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity // *Z. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 29, N 9. — P. 417–421.
97. *Lankisch P.G.* Klinik der chronischen Pankreatitis Stadieneinteilung und Prognose // *Erkrankungen des exkretorischen Pankreas* / Moessner J. et al. — Jena: Gustav Fischer, 1995. — P. 334–345.
98. *Lankisch P.G., Seidensticker F., Lohr-Happe A.* et al. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis // *Pancreas.* — 1995. — Vol. 10, N 4. — P. 338–341.
99. *Lankisch P.G., Staritz M., Freise J.* Sicherheit bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis // *Z. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 28, N 5. — P. 253–258.
100. *Layer P., Keller J., Lankisch P.G.* Pancreatic enzyme replacement therapy // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2001. — Vol. 3, N 2. — P. 101–108.
101. *Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L.* et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107, N 5. — P. 1481–1487.
102. *Lieb J.G., 2nd, Forsmark P.E.* Review article: pain and chronic pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, N 7. — P. 706–719.
103. *Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa V.* et al. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases // *Pancreas.* — 2000. — Vol. 21, N 2. — P. 109–114.
104. *Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G.* et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89, N 9. — P. 1467–1471.
105. *Lowenfels A.B., Zwemer F.L., Jhangiani S.* et al. Pancreatitis in a native American Indian population // *Pancreas.* — 1987. — Vol. 2, N 6. — P. 694–697.
106. *Luk G.D.* Same questions, different answers // *Gastroenterology.* — 1979. — Vol. 76, N 4. — P. 891–892.
107. *Maartense S., Ledeboer M., Bemelman W.A.* et al. Effect of surgery for chronic pancreatitis on pancreatic function: pancreaticojejunostomy and duodenum-preserving resection of the head of the pancreas // *Surgery.* — 2004. — Vol. 135, N 2. — P. 125–130.
108. *Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Mullhaupt B.* et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis // *Gut.* — 2005. — Vol. 54, N 4. — P. 510–514.
109. *Malfertheiner P., Buchler M.* Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis // *Radiol. Clin. North Am.* — 1989. — Vol. 27, N 1. — P. 51–64.
110. *Malka D., Hammel P., Maire F.* et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis // *Gut.* — 2002. — Vol. 51, N 6. — P. 849–852.
111. *Matos C., Metens V., Deviere J.* et al. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation // *Radiology.* — 1997. — Vol. 203, N 2. — P. 435–441.
112. *Matsumoto J., Traverso L.W.* Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase // *J. Gastrointest. Surg.* — 2006. — Vol. 10, N 9. — P. 1225–1229.
113. *Moran P.E., Sosa E.G., Martinez S.M.* et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92, N 5. — P. 867–871.
114. *Morris-Stiff G., Webster P., Frost B.* et al. Endoscopic ultrasound reliably identifies chronic pancreatitis when other imaging modalities have been non-diagnostic // *JOP.* — 2009. — Vol. 10, N 3. — P. 280–283.
115. *Mortele K.J., Rocha V.C., Streeter J.L.* et al. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies // *Radiographics.* — 2006. — Vol. 26, N 3. — P. 715–731.
116. *Morton C., Klatsky A.L., Udaltsova N.* Smoking, coffee, and pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99, N 4. — P. 731–738.
117. *Mullhaupt B., Truninger K., Ammann R.* Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study // *Z. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 43, N 12. — P. 1293–1301.
118. *Nakamura Y., Kobayashi Y., Ishikawa A.* et al. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics // *J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39, N 9. — P. 879–887.
119. *Nealon W.H., Walser E.* Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 237, N 5. — P. 614–620; discussion 620–622.
120. *Otsuki M., Tashiro M.* Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases // *Intern. Med.* — 2007. — Vol. 46, N 2. — P. 109–113.

121. Pancreas Study Group p. S. o. G. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005) // *Chin. J. Dig. Dis.* — 2005. — Vol. 6, N 4. — P. 198–201.
122. *Patton R., Hilton C., Crawford M.J.* et al. The Paddington Alcohol Test: a short report // *Alcohol Alcohol.* — 2004. — Vol. 39, N 3. — P. 266–268.
123. *Pfutzer R.H., Barmada M.M., Brunskill A.P.* et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119, N 3. — P. 615–623.
124. *Ponchon V., Bory R.M., Hedelius F.* et al. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42, N 5. — P. 452–456.
125. *Pozsar J., Sahin P., Laszlo F.* et al. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38, N 2. — P. 118–123.
126. *Rosso E., Alexakis N., Ghaneh P.* et al. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment // *Dig. Surg.* — 2003. — Vol. 20, N 5. — P. 397–406.
127. *Rothenbacher D., Low M., Hardt P.D.* et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 40, N 6. — P. 697–704.
128. *Sahai A.V., Zimmerman M., Aabakken L.* et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *Gastrointest. Endosc.* — 1998. — Vol. 48, N 1. — P. 18–25.
129. *Sakorafas G.H., Sarr M.G.* Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* — 2003. — Vol. 35, N 7. — P. 482–485.
130. *Scolapio J.S., Malhi-Chowla N., Ukleja A.* Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1999. — Vol. 28, N 3. — P. 695–707.
131. *Sharer N., Schwarz M., Malone G.* et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, N 10. — P. 645–652.
132. *Shimizu K., Shiratori K.* Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms // *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* — 2010. — Vol. 99, N 1. — P. 36–40.
133. *Singh S., Midha S., Singh N.* et al. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6, N 3. — P. 353–359.
134. *Smits M.E., Badiga S.M., Rauws E.A.* et al. Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42, N 5. — P. 461–467.
135. *Sommer H., Kasper H.* Effect of long-term administration of dietary fiber on the exocrine pancreas in the rat // *Hepatogastroenterology.* — 1984. — Vol. 31, N 4. — P. 176–179.
136. *Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J.* Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 22, N 1. — P. 45–63.
137. *Talamini G., Bassi C., Falconi M.* et al. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis // *Pancreas.* — 1996. — Vol. 12, N 2. — P. 131–137.
138. *Talamini G., Vaona B., Bassi P.* et al. Alcohol intake, cigarette smoking, and body mass index in patients with alcohol-associated pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 31, N 4. — P. 314–317.
139. *Tandon R.K., Sato N., Garg P.K.* et al. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 17, N 4. — P. 508–518.
140. *Thuluvath P.J., Imperio D., Nair S.* et al. Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 36, N 2. — P. 159–165.
141. *Trespi E., Ferrieri A.* Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1999. — Vol. 15, N 1. — P. 47–52.
142. *Tsao V.F., Kang R.J., Tyan Y.S.* et al. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification // *Acta Radiol.* — 2006. — Vol. 47, N 6. — P. 547–548.
143. *Van Gulik V.M., Moojen V.M., van Geenen R.* et al. Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10 (suppl. 4). — P. 85–88.
144. *Vijungco J.D., Prinz R.A.* Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis // *World J. Surg.* — 2003. — Vol. 27, N 11. — P. 1258–1270.
145. *Vitas G.J., Sarr M.G.* Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management // *Surgery.* — 1992. — Vol. 111, N 2. — P. 123–130.
146. *Waljee A.K., Dimagno M.J., Wu B.U.* et al. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, N 3. — P. 235–246.
147. *Warshaw A.L., Banks P.A., Fernandez-Del Castillo P.* AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115, N 3. — P. 765–776.
148. *Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A.* et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene // *Nat. Genet.* — 1996. — Vol. 14, N 2. — P. 141–145.
149. *Winstead N.S., Wilcox P.M.* Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis—a review // *Pancreatol.* — 2009. — Vol. 9, N 4. — P. 344–350.
150. *Witt H., Apte M.V., Keim V.* et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132, N 4. — P. 1557–1573.
151. *Witt H., Luck W., Hennies H.P.* et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 25, N 2. — P. 213–216.
152. *Yamaguchi K., Chijiwa K., Shimizu S.* et al. Comparison of endoscopic retrograde and magnetic resonance cholangiopancreatography in the surgical diagnosis of pancreatic diseases // *Am. J. Surg.* — 1998. — Vol. 175, N 3. — P. 203–208.
153. *Yen S., Hsieh P.C., MacMahon B.* Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis // *Am. J. Epidemiol.* — 1982. — Vol. 116, N 3. — P. 407–414.
154. *Yeo P.J., Bastidas J.A., Lynch-Nyhan A.* et al. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1990. — Vol. 170, N 5. — P. 411–417.

УДК 616.34-009.11 + 616.34-008.6

Обсуждение проблемы функциональных запоров и синдрома раздраженного кишечника в докладах Международного конгресса по нейрогастроэнтерологии и моторике (Болонья, 2012 г.)

А.А.Шептулин¹, М.А.Визе-Хрипунова²¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России² Кафедра госпитальной терапии Ульяновского государственного университета

Discussion of the problem of functional constipation and irritable bowel syndrome in the reports of the International Congress on Neurogastroenterology and Motility (Bologna, 2012)

А.А. Sheptulin¹, М.А. Vize-Khripunova²¹ The chair of internal diseases' propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University² The chair of internal diseases, Ulyanovsk State University

Цель обзора. Охарактеризовать основное содержание докладов, посвященных функциональным заболеваниям кишечника, представленных на Международном конгрессе по нейрогастроэнтерологии и моторике (Болонья, 2012).

Основные положения. В представленных докладах отмечалась широкая распространенность функциональных запоров в популяции, были показаны механизмы реализации кардиотоксического действия цизаприда и тегасерода и оценена безопасность применения прукалоприда. В настоящее время активно изучаются новые звенья патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК): роль инфекции, нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника, иммунные сдвиги, снижение всасывания желчных кислот и др.

Заключение. Происходит постепенный отход от понимания СРК как чисто функционального заболевания в сторону признания его многофакторной патологией.

Ключевые слова: функциональные запоры, синдром раздраженного кишечника, патогенез.

Aim of the Review. To characterize the main points of the reports devoted to the functional gastrointestinal disorders presented at the International Congress on Neurogastroenterology and Motility (Bologna, 2012).

Key points. Functional constipation is widely spread in the population. The mechanisms of cardiotoxic effect of cisapride and tegaserod were demonstrated and the safety of the administration of prucalopride was assessed. Currently the new pathogenic mechanisms of the *irritable bowel syndrome* (IBS) are under active study: the role of the infection, the violation of the intestinal mucosa permeability, the immune shifts, the reduction in the bile acids resorption etc.

Conclusion. IBS is not considered as purely functional disease, it is recognized as multifactorial disease.

Key words: functional constipation, irritable bowel syndrome, pathogenesis.

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119881 Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Sheptulin Arkadiy A. — MD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medicine University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya Street, 1, bld. 1

С 6 по 8 сентября 2012 г. в Болонье (Италия) состоялся Международный конгресс по нейрогастроэнтерологии и моторике. Организаторами конгресса были Европейское общество нейрогастроэнтерологии и моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility) и Американское общество нейрогастроэнтерологии и моторики (American Neurogastroenterology and Motility Society). В ряду других проблем функциональной патологии *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и нервной регуляции функций кишечника большое внимание привлекла проблема функциональных запоров и *синдрома раздраженного кишечника* (СРК). В ее обсуждении приняли участие авторитетные ученые из ряда стран.

Открывая симпозиум, посвященный оптимизации лечения запоров, Е. Quigley (Ирландия) привел последние данные, касающиеся эпидемиологии запоров, делающие эту проблему чрезвычайно актуальной. Так, согласно этим данным, стул реже 2 раз в неделю отмечается у 41% женщин и 21% мужчин. Твердая консистенция кала наблюдается у 43% опрошенных, напряжение при акте дефекации — у 23%, необходимость приема слабительных — у 57%. Вместе с тем, как подчеркнул J. Tack (Бельгия), 71% больных с запорами, принимающих слабительные, не удовлетворены результатами их действия, а 44% опрошенных считают, что они устраняют не все симптомы, связанные с запорами.

Актуальность проблемы запоров определяется еще и тем, что, как отметил ведущий специалист по клинической фармакологии препаратов, применяющихся в гастроэнтерологии, С. Scarpignato (Италия), только агонисты 5-HT₄-серотониновых рецепторов (цизаприд, тегасерод, прукалоприд) действуют на нижние отделы ЖКТ. При этом, однако, на повестку дня встают вопросы, связанные с их потенциальной кардиотоксичностью.

N. Talley (Австралия), один из лидеров научных исследований в области функциональных расстройств ЖКТ, обратил внимание на важность правильной трактовки термина «запор». Он подчеркнул, что в тех случаях, когда используется понятие «хронический запор», следует иметь в виду, что речь идет не о запорах вообще (например, вторичных при органических поражениях кишечника), а о функциональных запорах, которые должны соответствовать Римским критериям функциональных расстройств ЖКТ 3-го пересмотра.

Он же коснулся взаимоотношений между «функциональными запорами» и «синдромом раздраженного кишечника». Главным отличием функциональных запоров от синдрома раздраженного кишечника с преобладаниями запоров является наличие во втором случае болей в животе, стихающих после акта дефекации.

Кроме того, N. Talley обратил внимание на существование «перекреста» (overlap) между функциональными запорами и СРК с запорами. В течение года 1/3 больных с функциональными запорами переходит в категорию пациентов с СРК и, наоборот, 1/3 больных, страдающих СРК с запорами, переходит в категорию «функциональные запоры».

J. Tack (Бельгия) дал сводную характеристику эффективности различных лекарственных препаратов и методов лечения хронических запоров, основанную на принципах доказательной медицины. При этом уровень доказательности исследований мог находиться в диапазоне от 1А (препарат или метод эффективны, уровень доказательности очень высокий, основан на результатах рандомизированных контролируемых исследований) и может быть рекомендован большинству пациентов) до 2С (препарат или метод малоэффективны и уровень доказательности невысокий). Согласно этой характеристике, наиболее эффективными (уровень 1А) оказались прукалоприд и любипростон, а также биофидбек-терапия (при запорах, обусловленных диссинергией мышц тазового дна), не столь эффективными (уровень 2А) — линаклодид и хирургические методы, наименее эффективными — псиллиум и бисакодил (уровень доказательности 2В) и препараты сенны (2С).

С. Scarpignato (Италия) остановился на вопросах безопасности применения агонистов 5-HT₄-серотониновых рецепторов при лечении больных с хроническими запорами. Из препаратов этой группы лишь прукалоприд можно считать полным (селективным) агонистом 5-HT₄-рецепторов, тогда как спектр действия остальных прокинетики данной группы более многообразен. Так, цизаприд является агонистом 5-HT₄-рецепторов, антагонистом 5-HT₃, 5-HT_{2A} и D₂-рецепторов, тегасерод — агонистом 5-HT₄ и 5-HT_{1B}-рецепторов, антагонистом 5-HT_{2A} и 5-HT_{2B}-рецепторов.

Как отметил С. Scarpignato, кардиотоксичность цизаприда и тегасерода вызвана тем, что цизаприд нарушает функционирование калиевых каналов в миокарде, следствием чего оказывается удлинение потенциала действия и увеличение продолжительности интервала Q–T. После того как было зарегистрировано 270 подобных случаев (из них 70 с летальным исходом), этот препарат в 2000 г. был снят с производства.

При оценке кардиотоксичности тегасерода наблюдалось 13 случаев острых сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт), включая 1 случай с летальным исходом. Этот неблагоприятный эффект мог быть связан с действием тегасерода на 5-HT_{1B} и 5-HT_{2B}-рецепторы, а также с его способностью усиливать агрегационные свойства тромбоцитов. В 2007 г. производство препарата было также прекращено.

Что касается прукалоприда, то, как показал J. Tack, сравнительное рандомизированное кон-

тролируемое исследование безопасности применения данного препарата в суточных дозах 2 мг (207 больных), 4 мг (204 больных) и плацебо (209 больных) позволило сделать вывод: ни через 4, ни через 12 нед прукалоприд не оказывает влияния на интервал $Q-T$. Отдельно проведенный анализ с участием пациентов старше 65 лет не выявил отрицательного эффекта препарата. Более того, прием прукалоприда в сверхвысоких дозах (10 мг в сутки) добровольцами также не сопровождался удлинением интервала $Q-T$.

Специальные заседания были посвящены оценке роли этиологических и патогенетических факторов СРК. Если прежде СРК определялся как биопсихосоциальное заболевание, в котором фоновые факторы (наследственность, условия детства и психосоциальные стрессы) запускали его патофизиологические звенья (нарушения моторики, висцеральная гиперчувствительность), вызывающие, в свою очередь, появление клинических симптомов, то последние исследования показали, что патогенетические звенья СРК являются значительно более сложными и многообразными.

Так, один из наиболее авторитетных специалистов в области патогенеза СРК R. Spiller (Великобритания) в своем докладе уделил большое внимание *постинфекционному варианту* заболевания. Проведенный мета-анализ 9 исследований показал, что перенесенные острые кишечные инфекции повышают риск развития СРК в 7 раз. К факторам, способствующим возникновению постинфекционного варианта СРК, относятся женский пол (относительный риск [ОР] = 3,0), курение (ОР = 4,8), прием антибиотиков (ОР = 4,1), наличие депрессии (ОР = 3,2) и жизненно значимых событий (ОР = 2,0). У больных с постинфекционным СРК в 60% случаев встречается диарейный вариант заболевания, в 15% — обстипационный, в 25% — смешанный.

В ходе наблюдения за течением постинфекционного варианта СРК на протяжении 10 лет установлено (Y.-H. Youn и соавт., Южная Корея), что только в первые 3 года после перенесенной инфекции частота возникновения СРК в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной (соответственно 14,9 и 4,5%), через 5 лет она различалась недостоверно (20,8 и 12,2%), а через 8 лет была практически одинаковой (23,3 и 19,7%). Тем не менее, как следовало из доклада G. Sgemon и соавт. (Италия), перенесенные кишечные инфекции могут откладывать отпечаток на течение СРК и в более поздние сроки. Так, в 1994 г. в Болонье в 36 школах возникла вспышка сальмонеллезного гастроэнтерита (1468 заболевших детей), связанная с завозом в школы недоброкачественного завтрака (тунец). Авторы проследили судьбу этих детей, и спустя 16 лет оказалось, что в группе переболевших (теперь уже

молодых людей) частота СРК составила 36,4%, а в контрольной группе — 20,3%.

Все больший интерес вызывает *состояние кишечной микрофлоры* у больных СРК и ее возможная роль в развитии заболевания (S. Collins и соавт., Канада; G. Barbara, Италия). Для ее оценки в настоящее время применяются молекулярные методы с использованием полимеразной цепной реакции. Как показали P. Bergik и соавт. (Канада), кишечная микрофлора больных с СРК отличается от таковой у здоровых, и введение безмикробным мышам разведенного кала пациентов с диарейным вариантом СРК ускоряло у подопытных животных кишечный транзит, чего не происходило, когда им вводилась взвесь кала от здоровых людей.

Важное значение в возникновении СРК может иметь и состояние *кишечной проницаемости*, которая нарушена у больных с диарейным вариантом заболевания и остается неизменной у пациентов с обстипационным вариантом (J. Söderholm, Швеция). Нарушение кишечной проницаемости при диарейном варианте СРК доказывается обнаружением сниженного уровня белков плотных контактов (окклюдинов и клаудинов) в слизистой оболочке кишечника и может коррелировать с тяжестью течения заболевания. Интересные данные в этом плане были приведены M. Camilleri (США), который показал, что аглютеновая диета у больных с диарейным вариантом СРК (при подтвержденном отсутствии серологических и гистологических признаков целиакии) может приводить к улучшению их субъективного состояния, повышению содержания окклюдинов и клаудинов в слизистой оболочке кишечника и уменьшению ее проницаемости.

В свою очередь, нарушенная кишечная проницаемость может вести к проникновению антигенов эндогенной микрофлоры через защитный слизистый барьер (G. Barbara, Италия). Это подтверждается экспрессией toll-подобных рецепторов в слизистой кишечника, распознающих компоненты бактериальных клеток, увеличенной у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми (G. Lindberg и соавт., Швеция). Последствиями такого проникновения может быть активация *иннатной и адаптивной иммунной системы*.

У больных с СРК выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , интерлейкинов 1, 6 и др.), а также увеличение количества Т-лимфоцитов, а у пациентов с диарейным вариантом — повышение содержания тучных и энтерохромаффинных клеток с увеличением выделения триптазы, гистамина и серотонина (R. Spiller, Великобритания, Y.-H. Youn и соавт., Южная Корея). Оценка уровня тучных клеток, содержания гистамина и триптазы в слизистой оболочке кишечника может служить потенциальным маркером, подтверждающим диагноз СРК

(G. Sgemon и соавт., Италия). По мнению такого крупного специалиста, как R. Spiller, при СРК нет тех изменений в слизистой кишечника, которые отмечаются у больных неспецифическим язвенным колитом (в частности, полиморфно-клеточной нейтрофильной инфильтрации). Вместе с тем признаки активации иммунной системы ставят на повестку дня вопрос о целесообразности применения в перспективе в лечении пациентов с СРК таких лекарственных препаратов, как месалазин (G. Sgemon и соавт., Италия; Y.-H. Youn и соавт., Южная Корея).

Еще одним фактором, вызывающим возникновение диареи при СРК, является нарушение всасывания желчных кислот. Как установил L. Walters (Великобритания) в ходе мета-анализа работ, включавших более 1000 больных с СРК, уменьшение всасывания желчных кислот наблюдается у 32% пациентов. Причина этих наруше-

ний, диагностируемых с помощью радиоизотопного исследования с ^{51}Cr -HCA, остается недостаточно ясной, однако у 70–90% таких больных хороший эффект удается получить при применении колестирамина.

Таким образом, анализ представленных докладов показывает, что в последние годы наблюдается постепенный отход от взглядов на СРК как на чисто функциональное заболевание, которое не может быть объяснено имеющимися морфологическими показателями. Все больше доказательств получает точка зрения, что в сложном патогенезе СРК принимают участие много различных факторов. В будущем это может привести к кардинальным изменениям наших представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и разработке новых подходов к их лечению.

Правила для авторов

Наиболее желательным способом подачи статьи для рассмотрения на предмет публикации в «**Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**» является «загрузка» через сайт журнала www.gastro-j.ru. Подача статей осуществляется через раздел «Подать статью» в личном кабинете (доступен для зарегистрированных и авторизованных пользователей). Редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения. При «загрузке» материалов через сайт необходимо предоставить сканированный вариант данных документов.

3. В редакцию направляются:

а) текст статьи, набранный в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12 пт. Допустимый объем:

— оригинальные исследования — до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы,
— лекции и обзоры — до 20 страниц,
— обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии — до 6 страниц;

б) резюме (абстракт) на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) сопроводительное письмо в отсканированном виде.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format — Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме (абстракт) оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus. Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова». Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения (в том числе и на английском языке).

7. **Обязательно указание сведений о всех авторах в тексте статьи и в поле «Авторы» в разделе «Подача статьи»:**

— фамилия, имя, отчество полностью, научная степень и ученое звание;

— название учреждения, в котором работает данный автор;

— контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты;

— данные автора, ответственного за переписку, должны быть представлены на русском и английском языках.

За правильность и своевременность информации об авторах статьи и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут ответственность авторы статьи.

8. Для оперативной связи редакции с автором будет использован адрес электронной почты, указанный при регистрации на сайте автором, подающим статью.

9. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений.

10. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) обязательно должны иметь подрисовочные подписи с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

11. Таблицы должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы — точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.

12. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

13. Пристатейный библиографический список (представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках) должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 45 источников.

Цитируемые русскоязычные источники должны быть переведены на английский язык.

14. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

16. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

17. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Для подачи статьи необходимо зарегистрироваться или авторизоваться, если вы уже зарегистрированы, и перейти в раздел «Подать статью» в «Личном кабинете».

Если у вас возникли какие-либо вопросы, обращайтесь по адресу — admin@gastro-j.ru или editorial@gastro-j.ru