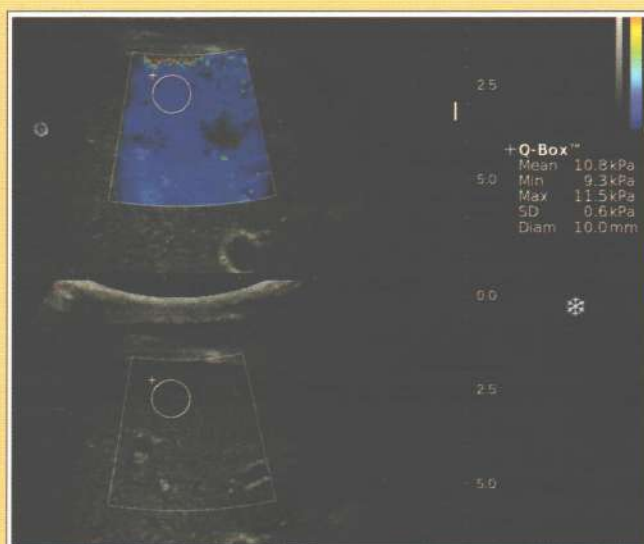




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Ультразвуковая эластометрия печени.
Пояснения на с. 60–64

№3

Юбилей
XXIII
Том
1993 – 2013

2013

Лекции и обзоры

- В.В. Цуканов, О.С. Амельчугова, А.В. Васютин, Н.Н. Буторин*
Тактика ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке 4
- Я.С. Циммерман*
Аутоиммунный панкреатит – особая форма хронического панкреатита..... 9
- Е.Е. Ачкасов, А.В. Пугаев, Г.В. Дятчина, В.И. Посудневский,
Ж.Г. Набиева, П.В. Мельников*
Нутритивная поддержка в ранних фазах острого панкреатита:
модный тренд и необходимая реальность 16

Оригинальные исследования

- А.А. Щеголев, О.А. Аль Сабунчи, С.А. Валетов,
А.В. Павлычев, Е.А. Клочнева*
Возможности медикаментозного гемостаза при язвенных
гастродуоденальных кровотечениях: состояние проблемы
и реальные перспективы 24
- Е.Н. Гребенкин, В.Д. Чхиквадзе, У.С. Станоевич, Е.И. Дехисси*
Современные методы лечения больных с метастазами
колоректального рака в печень 28

Гепатология

- И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Д.Н. Андреев, Т.В. Пенкина*
Опухоль Клатскина (Обзор литературы) 33
- А.Ф. Шептулина, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин*
Критическая оценка патогенетических факторов первичного
билиарного цирроза 39
- К.И. Есмембетов, Д.Т. Абдурахманов, А.В. Одинцов, Н.А. Мухин*
Риск прогрессирования и причины летального исхода при хроническом
вирусном микст-гепатите 49
- Н.К. Саркисянц, Э.Г. Григорян*
Прогностическая значимость уровня ферритинемии
у больных хроническим гепатитом С 56
- В.С. Адоньева, А.Б. Бочкарев, О.С. Саурина*
Хронический гломерулонефрит смешанного типа у пациентки
с HBV-инфекцией (Клинический случай) 60

Новости колопроктологии

- О.И. Кит*
Проблема колоректального рака в начале XXI века:
достижения и перспективы 65
- А.М. Кузьминов, В.Ю. Королик, Ш.Т. Минбаев, Л.П. Орлова,
И.В. Зароднюк, О.Ю. Фоменко*
Комбинированный способ лечения ректоцеле 72

Обмен опытом

- Ю.В. Евсютина, О.С. Ляшенко, Е.А. Полуэктова, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин*
Особенности клиники, диагностики и лечения идиопатического гастропареза
(Обзор литературы и описание собственного наблюдения) 79

Информация

- А.А. Шептулин*
Обсуждение докладов рабочего совещания Европейской группы
по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Любляна, 2012) 85
- Резюме диссертаций: информация из ВАК России 89

The lectures and reviews

V.V. Tsukanov, O.S. Amelchugova, A.V. Vas'yutin, N.N. Butorin
Management approach to patients with premalignant lesions of the stomach4

Ya.S. Tsimmerman
Autoimmune pancreatitis – the special form of chronic pancreatitis9

Ye.Ye. Achkasov, A.V. Pugayev, G.V. Dyatchina, V.I. Posudnevsky, Zh.G. Nabiyeva, P.V. Melnikov
Nutritional support in early phases of acute pancreatitis: fashionable trend and essential reality 16

Original investigations

A.A. Schegolev, O.A. Al Sabunchi, S.A. Valetov, A.V. Pavlychev, Ye.A. Klochmeva
Pharmaceutical hemostasis at peptic ulcer bleeding: state-of-the-art and perspectives 24

Ye.N. Grebenkin, V.D. Chhikvadze, U.S. Stanoyevich, Ye.I. Dekhissi
Modern treatment methods of patients with liver metastases of colorectal cancer 28

Hepatology

I.V. Mayev, D.T. Dicheva, D.N. Andreyev, T.V. Penkina
Klatskin tumor (Review of literature) 33

A.F. Sheptulina, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin
Critical evaluation of pathogenic factors of primary biliary cirrhosis 39

K.I. Yesmembetov, D.T. Abdurakhmanov, A.V. Odintsov, N.A. Mukhin
Risk of progression and the cause of mortality at chronic viral mixed-hepatitis 49

N.C. Sargisyants, E.H. Grigoryan
The prognostic value of ferritinemia level in patients with chronic hepatitis C 56

V.S. Adonyeva, A.B. Botchkarev, O.S. Saurina
Chronic glomerulonephritis of the mixed type in patient with HBV-infection (Clinical case) 60

News of coloproctology

O.I. Kit
Issue of colorectal cancer at the beginning of XXI century: achievements and prospects 65

A.M. Kuzminov, V.Yu. Korolik, Sh.T. Minbayev, L.P. Orlova, I.V. Zarodnyuk, O.Yu. Fomenko
The combined method of rectocele treatment 72

Exchang of experience

Yu.V. Yevsyutina, O.S. Lyashenko, Ye.A. Poluektova, Z.A. Lemeshko, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin
Features of clinical presentation, diagnostics and treatment of idiopathic gastroparesis (Review of literature and case presentation) 79

Information

A.A. Sheptulin
Review of the European *Helicobacter* Study Group Workshop reports (Ljubljana, 2012) 85

Thesis abstracts: information from the Higher attestation comission 89

Российский журнал
Гастроэнтерологии,
Гепатологии,
Колопроктологии

№ 3 • Том 23 • 2013

Russian Journal of
Gastroenterology,
Hepatology,
Coloproctology

Volume 23 • № 3 • 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 опу-
бликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

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

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала

Главный редактор
В.Т.Ивашкин

Editor-in-chief
V.T.Ivashkin

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

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

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

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

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

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

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

УДК 616.33-006.6-036.3

Тактика ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке

В.В. Цуканов¹, О.С. Амельчугова¹, А.В. Васютин¹, Н.Н. Буторин²¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения РАМН, клиническое отделение патологии органов пищеварения у взрослых, г. Красноярск²Хакасская республиканская клиническая больница им Г.Я. Ремизовской, г. Абакан

Management approach to patients with premalignant lesions of the stomach

V.V. Tsukanov¹, O.S. Amelchugova¹, A.V. Vas'yutin¹, N.N. Butorin²¹Federal State Budgetary Institution «Scientific research institute of medical problems of the North» Siberian branch, Russian Academy of Medical Science, clinical department of adult digestive diseases, Krasnoyarsk²Remishevskaya Khakass republic hospital, Abakan

Цель обзора. Проанализировать современные аспекты тактики ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке.

Основные положения. Для квалифицированной диагностики атрофии, метаплазии и дисплазии в желудке необходимо применение современных эндоскопических методов и морфологических исследований в соответствии с требованиями системы OLGA или OLGIM. Выявление инфекции *Helicobacter pylori* и ее эрадикация являются важными принципами ведения больных с предраковыми изменениями в желудке.

Заключение. Указаны методы наблюдения за пациентами с дисплазией в желудке. Описаны схемы эрадикации *H. pylori*.

Ключевые слова: атрофия, метаплазия, дисплазия, *Helicobacter pylori*, диагностика, профилактика, рак желудка.

The aim of review. To analyze modern aspects of management of patients with premalignant changes in the stomach.

Key points. According to requirements of system OLGA or OLGIM application of modern endoscopic methods and morphological investigation is necessary for expert diagnostics of atrophy, metaplasia and dysplasia in the stomach. Detection of *Helicobacter pylori* infection and its eradication are important principles of management of patients with stomach premalignant lesions.

Conclusion. Monitoring methods of patients with stomach mucosa dysplasia are specified. Modes of *H. pylori* eradication are presented.

Key words: atrophy, metaplasia, dysplasia, *Helicobacter pylori*, diagnostics, prophylaxis, stomach cancer.

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НИИМПС» СО РАМН, руководитель гастроэнтерологического отделения. Контактная информация: gastro@impn.ru; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка 3-г, НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН

Tsukanov Vladislav V. — MD, PhD, professor, Federal State Budgetary Institution «Scientific research institute of medical problems of the North» Siberian branch, Russian Academy of Medical Science, head of gastroenterology department. Contact information: gastro@impn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka street 3-g, Scientific research institute of medical problems of the North.

Буторин Николай Николаевич — кандидат медицинских наук, Хакасская республиканская больница, заведующий эндоскопическим отделением

Butorin Nikolay N. — MD, Khakass republic hospital, head of endoscopy department

Рак желудка в настоящее время находится на четвертом месте в структуре онкологической заболеваемости во всем мире [17]. Считается, что выявление пациентов с предраковыми изменениями желудка и наблюдение за ними способствуют ранней диагностике аденокарциномы и более эффективному лечению [27]. Однако, несмотря на то что предраковые изменения слизистой оболочки желудка часто встречаются в повседневной врачебной практике, в нашей стране до сих пор не существует общепринятых рекомендаций по ведению таких больных.

В 2012 г. были опубликованы рекомендации по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach — MAPS) [13]. Следует отметить, что эти рекомендации были созданы тремя группами специалистов: Европейским обществом гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Европейской группой по изучению *Helicobacter* (ESHG) и Европейским обществом патологоанатомов (ESP), что особенно важно для диагностики патологии желудка.

Положение MAPS 1. Пациенты с хроническим атрофическим гастритом или кишечной метаплазией подвергаются повышенному риску развития рака желудка.

Это известное положение было принято уже 2-м и 3-м Маастрихтскими консенсусами в 2000 г. и 2005 г. [24, 25] и подтверждено 4-м Маастрихтским консенсусом в 2010 г. [26]. Одна из работ, верифицирующая этот тезис, была выполнена на территории России совместными усилиями отечественных и итальянских ученых [33].

Положение MAPS 2. При ведении пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией развитие дисплазии высокой степени и инвазивный рак желудка должны быть определены как исходы, которые необходимо предотвратить.

Эти положения рекомендаций базируются на доминирующей сейчас концепции патогенеза некардиального рака желудка, описанной Р. Correa [8]. В настоящее время превалирует точка зрения, что канцерогенез в желудке инициируется *H. pylori*. Эта бактерия запускает последовательность изменений слизистой оболочки: хронический поверхностный гастрит, атрофический гастрит, кишечную метаплазию, дисплазию и рак желудка. Развитие желудочной атрофии — критический шаг каскада Correa, терапевтическое воздействие на который может прервать цепь трагических событий [15].

Кишечная метаплазия считается ключевым биомаркером предраковых поражений и часто рассматривается в качестве «точки невозврата», после которой изменения слизистой становя-

ся необратимыми [36]. Дисплазия представляет собой предпоследнюю стадию канцерогенеза и гистологически определяется как однозначно опухоль эпителий без признаков тканевой инвазии и таким образом является непосредственно предраковым изменением [9]. Правильная диагностика и стадирование дисплазии имеют решающее значение, поскольку определяют риск злокачественного перерождения.

Положение MAPS 4. Обычное эндоскопическое исследование не позволяет точно дифференцировать и диагностировать предраковые состояния желудка.

В работе А. Eshmuratov и соавт. [16] было показано, что корреляция между эндоскопическими и гистологическими данными очень слабая. Ряд других исследований продемонстрировали невозможность эндоскопии в белом свете точно диагностировать *H. pylori*-ассоциированный гастрит, атрофию и кишечную метаплазию [6, 28].

Положение MAPS 5. Увеличительная хромоэндоскопия и узкоспектральная эндоскопия (как с увеличением, так и без него) улучшают диагностику предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Установлено, что хромоэндоскопия, особенно с увеличением, помогает идентифицировать кишечную метаплазию и дисплазию. М. Dinis-Ribeiro и соавт. [12] предложили эндоскопическую классификацию с применением окраски метиленовым синим для выявления предраковых изменений, которая оказалась хорошо воспроизводимой и точной [5]. Хромоэндоскопия с использованием других красителей, например индиго кармина и уксусной кислоты, также продемонстрировала высокую точность для диагностики этих изменений. К. Tanaka и соавт. [31], обследовав 380 пациентов при помощи увеличительной хромоэндоскопии с окраской уксусной кислотой, показали высокую корреляцию с результатами морфологических исследований слизистой оболочки желудка (чувствительность 100%, специфичность 89,7%). Добавление 0,2% индиго кармина к уксусной кислоте позволяет повысить точность диагностики предраковых изменений [23]. I. Hirata и соавт. [21] в систематическом обзоре продемонстрировали, что узкоспектральная эндоскопия — отличный метод диагностики предраковых изменений желудка.

Положение MAPS 7. Атрофия и кишечная метаплазия, как правило, неравномерно распределены в слизистой оболочке желудка. Для адекватной диагностики предраковых изменений необходимо выполнять как минимум 4 нецелевые биопсии из двух топографических зон (тело, антрум) и брать целевой биопсийный материал из визуально измененных зон.

В части исследований с хорошей доказательной базой показано, что для адекватного стадирова-

ния предрака желудка требуются минимум четыре и максимум восемь биопсий [11, 20]. Исходя из этого, исследовательская группа пришла к выводу, что следует выполнять нецелевые биопсии из двух точек в антральном отделе желудка и двух точек в теле желудка (по большой или малой кривизне) для выявления атрофического гастрита и кишечной метаплазии.

Положение MAPS 8. Для оценки степени риска развития рака желудка следует использовать современные диагностические системы гистопатологического стадирования изучаемой патологии.

В 2008 г. международной группой гастроэнтерологов и морфологов была предложена новая система стадирования атрофического гастрита OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). Эта система суммирует показатели атрофии в теле и антральном отделе желудка с определением баллов в каждом биоптате. III и IV стадии выраженности атрофического гастрита по системе OLGA свидетельствуют о высокой вероятности развития рака желудка [29]. На основании классификации OLGA была разработана модификация OLGIM, основанная на оценке кишечной метаплазии [7].

Положение MAPS 9. По уровню сывороточных пепсиногенов можно прогнозировать развитие распространенного атрофического гастрита. У пациентов с низким уровнем пепсиногена рекомендовано проводить серологическую диагностику *H. pylori* для дальнейшего выявления субъектов с высоким риском развития рака желудка.

Этот подход также содержится в консенсусе Маастрихт IV, принятом в 2010 г. [26]. Определение уровня пепсиногенов в сыворотке крови для диагностики атрофического гастрита проводилось в различных странах и популяциях. В мета-анализе, опубликованном в 2004 г., M. Dinis-Ribeiro и соавт. [14] проанализировали 42 исследования (27 популяционных – 296 553 человека и 15 выборочных популяционных – 4385 пациентов) и попытались установить оптимальный уровень пепсиногенов для диагностики дисплазии. Сочетание уровня ПГ1 < 50 нг/мл и отношения ПГ1/2 < 3,0 показало наилучшие результаты с чувствительностью 65% и специфичностью 74–85%. Российские исследования подтверждают рациональность серологической диагностики атрофического гастрита как метода скрининга повышенного риска рака желудка [4].

Положение MAPS 13. Пациенты с низкой степенью дисплазии и без эндоскопических повреждений могут проходить следующую эндоскопию через 1 год. При наличии эндоскопических повреждений желательна эндоскопическая резекция с внимательным морфологическим исследованием.

Положение MAPS 14. При высокой степени дисплазии и отсутствии эндоскопических повреждений требуется немедленно повторить

эндоскопию с обширными биопсиями и внимательным наблюдением от 6 мес до 1 года.

Среди больных с предраковыми новообразованиями желудка примерно у 25% пациентов с дисплазией высокой степени в течение года наблюдения был диагностирован рак желудка [30]. У лиц с дисплазией низкой степени по сравнению с пациентами с дисплазией высокой степени риск развития инвазивного рака желудка на 7% ниже (95% доверительный интервал 6–8%) [34].

Положение MAPS 18. Эрадикация *H. pylori* способствует достижению положительных результатов при лечении неатрофического гастрита и может вести к регрессии атрофического гастрита. Эрадикационная терапия у пациентов с кишечной метаплазией не приводит к обратному развитию последней, но может замедлить прогрессирование до неоплазии.

Согласно консенсусу Маастрихт IV [26] существуют убедительные доказательства того, что эрадикация *H. pylori* снижает риск формирования рака желудка. Более эффективно он может быть уменьшен с помощью эрадикационной терапии до развития предраковых состояний. Наблюдение в течение 10 лет когорты пациентов в Финляндии ($n=26\ 700$) подтвердило сказанное [22].

Маастрихт IV [26] и ежегодное итоговое совещание EHSG [32], состоявшееся в сентябре 2012 г. в г. Любляна (Словения), пришли к выводу, что тройная терапия по-прежнему сохраняет ведущие позиции в качестве терапии первой линии для эрадикации *H. pylori*. Эта точка зрения поддерживается рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [1]. Последние исследования резистентности *H. pylori* к кларитромицину в России не подтверждают необходимость пересмотра этого подхода [2, 3].

Напомним, что стандартная схема тройной терапии включает *ингибитор протонной помпы* (ИПП) 2 раза в день, амоксициллин 1 г 2 раза в день и кларитромицин 500 мг 2 раза в день, применяемые в течение 7–10–14 дней. Для повышения эффективности терапии первой линии целесообразно преимущественно назначать оригинальные ИПП (эзомепразол или рабепразол) [35].

Сохранение позиций тройной терапии опирается на следующие работы. J.P. Gisbert и соавт. провели мета-анализ 32 исследований (4727 человек) и продемонстрировали, что эффективность эрадикации *H. pylori* при помощи тройной терапии в Испании за последние 10 лет не снизилась и составляет 80% [19]. В большом мультицентровом исследовании в Японии, в ходе которого тройная 7-дневная терапия применялась для эрадикации *H. pylori* у 3162 человек, эффективность лечения составила 80,7% [18]. W.Q. Dai и соавт. провели сравнение результативности тройной терапии разной продолжительности в Китае [10]. Пациенты, получавшие стандартную тройную терапию, были

разделены на 3 группы: А (39 человек) лечились 3 дня, В (37 человек) – 5 дней, С (40 человек) – 7 дней. Эффективность эрадикации *H. pylori* составила: в группе А 76%, в группе В – 89%, в группе С – 91%.

Заключение

Таким образом, в соответствии с европейскими рекомендациями своевременная диагностика, адекватное лечение и последующее наблюдение за пациентами с предраковыми изменениями

желудка играют важную роль во вторичной профилактике развития злокачественных новообразований. Применение указанных принципов в ежедневной клинической практике позволит стандартизировать подход к ведению пациентов с предопухоловой патологией в России. Одним из оптимальных методов профилактики и лечения предраковых изменений в желудке является эрадикация *H. pylori*. Лидирующие позиции в терапии первой линии сохраняет тройная схема (ИПП + амоксициллин + кларитромицин).

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латина Т.Л. и др. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 87–89.
1. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. et al. Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 1. – P. 87–89.
2. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалуме Ю.Д., Чернова Л.Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 12, № 5, прил. 40. – С. 36.
2. Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A., Shakalite Yu.D., Chernova L.N. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Novosibirsk // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 12, N 5, suppl. 40. – P. 36.
3. Перфилова К.М., Неумойна Н.В., Неумойна М.В. и др. Изучение резистентности *H. pylori* к макролидам у больных с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 12, № 5, прил. 40. – С. 37.
3. Perfilova K.M., Neumoyina N.V., Neumoyina M.V. et al. *H. pylori* resistance to macrolides in patients with chronic diseases of the stomach and duodenum // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 12, N 5, suppl. 40. – P. 37.
4. Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амелъчугова О.С. и др. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярск старше 45 лет // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 27–31.
4. Tsukanov V.V., Tretyakova O.V., Amelchugova O.S. et al. Prevalence of atrophic gastritis of the body of stomach at Krasnoyarsk population over 45 years old // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 12, N 4. – P. 27–31.
5. Areia M., Amaro P., Dinis-Ribeiro M. et al. External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions // Gastrointest. Endosc. – 2008. – N 67. – P. 1011–1018.
6. Bah A., Saraga E., Armstrong D. et al. Endoscopic features of *Helicobacter pylori*-related gastritis // Endoscopy. – 1995. – N 27. – P. 593–596.
7. Capelle L.G., de Vries A.C., Haringsma J. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis // Gastrointest. Endosc. – 2010. – N 71. – P. 1150–1158.

8. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis // Cancer Res. – 1988. – N 48. – P. 3554–3560.
9. Correa, P., Sherlock P., Morson B. Chronic atrophic gastritis as a precursor of cancer // Precancerous lesions of the gastrointestinal tract. – New York: Raven Press, 1983. – P. 145–153.
10. Dai W.Q., Zhou Y.Q., Xu L. et al. The eradicating *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients by three short-term triple therapies in China: a multicenter clinical comparative study // Hepatogastroenterology. – 2012. – Vol. 59, N 113. – P. 296–299.
11. De Vries A.C., Haringsma J., de Vries R.A. et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions // *Helicobacter*. – 2010. – N 15. – P. 259–264.
12. Dinis-Ribeiro M. Chromoendoscopy for early diagnosis of gastric cancer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 18, N 8. – P. 831–838.
13. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A.C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // Endoscopy. – 2012. – Vol. 44, N 1. – P. 74–94.
14. Dinis-Ribeiro M., Yamaki G., Miki K. et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening // J. Med. Screen. – 2004. – N 11. – P. 141–147.
15. El-Zimaity H.M., Ota H., Graham D.Y. et al. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma // Cancer. – 2002. – N 94. – P. 1428–1436.
16. Eshmuratov A., Nah J.C., Kim N. et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy // Dig. Dis. Sci. – 2010. – N 55. – P. 1364–1375.
17. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. – 2010. – N 127. – P. 2893–2917.
18. Fujioka T., Aoyama N., Sakai K. et al. A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in Japan // J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47, N 3. – P. 276–283.
19. Gisbert J.P., Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 34, N 11. – P. 1255–1268.
20. Guarner J., Herrera-Goepfert R., Mohar A. et al. Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions // Hum. Pathol. – 2003. – N 34. – P. 28–31.
21. Hirata I., Nakagawa Y., Ohkubo M. et al. Usefulness of magnifying narrow-band imaging endoscopy for the

- diagnosis of gastric and colorectal lesions // Digestion. – 2012. – Vol. 85, N 2. – P. 74–79.
22. Kosunen T.U., Pukkala E., Sarna S. et al. Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: A cohort study // Int. J. Cancer. – 2011. – Vol. 128, N 2. – P. 433–439.
 23. Lee B.E., Kim G.H., Park Y. et al. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type // BMC Gastroenterol. – 2010. – N 10. – P. 97.
 24. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2–2000 Consensus Report // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 16, N 2. – P. 167–180.
 25. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. – 2007. – Vol. 56, N 6. – P. 772–781.
 26. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol. 61, N 7. – P. 646–664.
 27. Matsuzaka M., Fukuda S., Takahashi I. et al. The decreasing burden of gastric cancer in Japan // Tohoku. J. Exp. Med. – 2007. – Vol. 212, N 3. – P. 207–219.
 28. Redén S., Petersson F., Jönsson K.A. et al. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample // Endoscopy. – 2003. – N 35. – P. 946–950.
 29. Rugge M., Correa P., di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial // Dig. Liver Dis. – 2008. – Vol. 40, N 8. – P. 650–658.
 30. Rugge M., Farinati F., Baffa R. et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelia Dysplasia // Gastroenterology. – 1994. – N 107. – P. 1288–1296.
 31. Tanaka K., Toyoda H., Kadowaki S. et al. Surface pattern classification by enhanced magnification endoscopy for identifying early gastric cancers // Gastrointest. Endosc. – 2008. – N 67. – P. 430–437.
 32. Tepes B., O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012 // Helicobacter. – 2012. – Vol. 17, suppl. 1. – P. 36–42.
 33. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S. et al. *Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia // Helicobacter. – 2011. – Vol. 16, N 2. – P. 107–112.
 34. Vannella L., Lahner E., Osborn J. et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – N 31. – P. 1042–1050.
 35. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? // Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 31. – P. 546–547.
 36. Zivny J., Wang T.C., Yantiss R. et al. Role of therapy or monitoring in preventing progression to gastric cancer // Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 36, suppl. 1. – P. 52–60.

УДК 616.37-002.2-092:612.017.1

Аутоиммунный панкреатит – особая форма хронического панкреатита

Я.С. Циммерман

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Autoimmune pancreatitis – the special form of chronic pancreatitis

Ya.S. Tsimmerman

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

Цель обзора. Представить особенности клиники, диагностики и лечения отдельной формы хронического панкреатита – аутоиммунного панкреатита (АИП).

Основные положения. Этиология АИП недостаточно изучена, рассматривается роль инфекции (в частности, вирусной), антигенного повреждения панкреатических протоков и ацинарных клеток. АИП часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Наиболее характерным серологическим маркером АИП является повышение уровня IgG4 в сыворотке крови. В настоящее время выделяют 2 типа АИП, причем АИП второго типа требует обязательного морфологического подтверждения. АИП характеризуется хорошим ответом на терапию кортикостероидами.

Заключение. Проблема АИП продолжает оставаться актуальной и требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит, дефиниция, патогенез, критерии диагностики, лечение.

The aim of review. To present features of clinical presentation, diagnostics and treatment of special form of chronic pancreatitis – *autoimmune pancreatitis* (AIP).

Key points. The etiology of AIP is investigated insufficiently, the role of infection (in particular, viral), antigenic damage of pancreatic ducts and acinar cells is considered. AIP is frequently combined to other autoimmune diseases. The most typical serological marker of AIP is elevation of serum IgG4 level. Now 2 types of AIP are defined. AIP of the second type requires mandatory morphological confirmation. AIP is characterized by good treatment response by corticosteroids.

Conclusion. The issue of AIP remains actual and requires further studies.

Key words: autoimmune pancreatitis, definition, pathogenesis, diagnostic criteria, treatment.

Циммерман Яков Саулович – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия» Минздрава России. Контактная информация: chief@psma.ru; 614990, г. Пермь, ул. Куйбышева, 39

Tsimmerman Yacob S. – Honored scientist of the Russian Federation, MD, PhD, professor of chair of faculty therapy, State educational state-funded institution of higher professional education «Wagner Perm state medical academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: chief@psma.ru; 614990, Perm, Kuybyshev street, 39

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — особая, своеобразная и относительно новая форма *хронического панкреатита* (ХП), которая в последние годы интенсивно изучается панкреатологами всего мира.

Краткая история этой проблемы такова. В 1961 г. один из ведущих панкреатологов того времени Н. Sarles [37] впервые выделил «первичный воспалительный склероз *поджелудочной железы* (ПЖ), протекающий с гипергаммаглобулинемией и развивающийся, по-видимому, вследствие аутоиммунизации». Однако эта публикация почему-то не привлекла к себе внимания исследователей.

Только в 1995 г. К. Yoshida и соавт. [44] отметили существование особой формы ХП, обусловленной аутоиммунными нарушениями, которая успешно лечится кортикостероидами. В последующие годы описание случаев АИП, особенностей его патогенеза, диагностики и лечения было представлено в основном в исследованиях ряда японских панкреатологов [19, 22–24, 39, 43].

В 2000 г. К. Okazaki и соавт. [34] высказали предположение, что в основе патологического процесса в ПЖ при АИП лежат аутоиммунные реакции, направленные против карбоангидразы-II и лактоферрина. В том же году К. Nahn и соавт. [20] установили, что одним из патогенетических механизмов развития АИП является блокада TGF-сигнальной системы, а его аутоиммунное происхождение подтверждается эффективностью лечения кортикостероидами.

В 2001 г. В. Etamad и D.C. Whitcomb [16] впервые включили АИП в предложенную ими этиологическую классификацию ХП, получившую известность как классификация «TIGAR-O» (по начальным буквам выделенных ими этиологических факторов: Toxic-metabolic; Idiopathic; Genetic; Autoimmuna; Recurrent and severe acute pancreatitis; Obstructive). Следует заметить, что этиология АИП пока неизвестна, а речь идет об аутоиммунном патогенезе этой формы ХП (АИП).

В последующие годы были разработаны критерии диагностики АИП, методы (стратегия и тактика) его лечения [38].

Терминология. В разное время для обозначения АИП использовались различные термины: 1) неалкогольный ХП с деструкцией панкреатических протоков; 2) лимфоплазмозитарный склерозирующий панкреатит; 3) хронический склерозирующий панкреатит; 4) псевдотуморозный ХП; 5) ХП с сужением главного панкреатического протока; 6) идиопатический протоковый ХП и, наконец, 7) аутоиммунный панкреатит [4], получивший международное признание.

Дефиниция. В 2009 г. на объединенной встрече американской и японской ассоциаций панкреатологов (4–7.11.2009, г. Гонолулу, Гавайи, США) было предложено следующее определение [13]:

АИП — это особая форма хронического панкреатита, в патогенезе которого участвуют аутоиммунные механизмы, наблюдаются гипергаммаглобулинемия, повышенные уровни IgG и IgG4 в сыворотке крови, присутствуют антинуклеарные антитела и регистрируется отчетливый положительный ответ на лечение кортикостероидами.

В 2010 г. на объединенной встрече Международной ассоциации панкреатологов (11–13.07.2010, г. Фукуока, Япония) дефиниция АИП была изменена: АИП — это особая форма хронического панкреатита, которая клинически характеризуется частым развитием обструктивной желтухи, протекает с увеличением или без увеличения размеров поджелудочной железы; гистологически — с перидуктулярной лимфоплазмозитарной инфильтрацией и муароформным фиброзом; терапевтически — с быстрым и выраженным ответом на кортикостероиды [38].

Вероятнее всего, дефиниция АИП еще не раз будет пересматриваться.

Распространенность. В связи с трудностями диагностики АИП его истинную распространенность установить трудно. Называют различные цифры: от 4,8–5,8% (0,71 случая на 100 тыс. населения) [13] до 5–7% и 3–11% [28, 33]. Мужчины болеют чаще, чем женщины (в 1,5–2 раза). Преобладающий возраст больных — старше 40–45 лет.

Этиология и патогенез. Этиология АИП до сих пор не установлена. Одно время высказывалось предположение о возможной связи его развития с вирусной инфекцией, в частности с вирусом *Коксаки В* (*Coxsackie В*) рода энтеровирусов. У больных с энтеровирусной инфекцией были выявлены антитела к структурным элементам ПЖ (антиядерные, антигладкомышечные), а также к лактоферрину и карбоангидразе-II, характерные для АИП [36, 42]. Была высказана концепция о вирусном повреждении ткани ПЖ с трансформацией ее клеток в антигены и образованием аутоантител, реагирующих с клетками железы и тем самым способствующих прогрессированию заболевания [1].

Были попытки каким-то образом связать развитие АИП и с *Helicobacter pylori* — инвазивной низковирулентной бактерией, жизнедеятельность которой ограничена желудочным компартментом [6]. Однако они представляются нам абсурдными, не имеющими под собой никакой доказательной базы [7]. Даже авторы-составители «Маастрихтского консенсуса-4» (2011) были вынуждены признать: «Пока недостаточно доказательств о связи *Helicobacter pylori*-инфекции с другими (внежелудочными) заболеваниями» [8].

Среди предложенных гипотез патогенеза АИП можно назвать концепцию, согласно которой первым шагом в развитии болезни является

антигенное повреждение панкреатических протоков или ацинарных клеток, в частности аберрантная экспрессия HLA-DR. В последующем CD4+ Т-лимфоциты могут распознавать комплекс HLA II класса и аутоантигенные пептиды, гомологичные карбоангидразе-II или лактоферрину, с реализацией хелперной или цитотоксической функции, индуцируя при этом процесс апоптоза. В качестве цитотоксических клеток выступают CD8+ Т-лимфоциты [5].

В 2010 г. G. Kloppel и соавт. [29] предложили рассматривать патогенез АИП как первичное повреждение протокового эпителия ПЖ иммунными комплексами, состоящими из неизвестного пока антигена компонентов комплемента (возможно, C3) и антител, относящихся к IgG (преимущественно к IgG4).

Эта гипотеза находит подтверждение в результатах иммуногистохимического анализа ткани ПЖ, полученной при хирургическом вмешательстве у больных АИП: у них определяется C3-компонент комплемента (3+) и положительная окраска на IgG4. В этом процессе участвует интерлейкин-6, который индуцирует продукцию белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, α_2 -макроглобулин, церулоплазмин, α_1 -антитрипсин), а также C3-компонент комплемента.

Для подтверждения или опровержения выдвинутых гипотез, безусловно, необходимы дальнейшие всесторонние исследования.

Тем не менее, об аутоиммунном патогенезе АИП свидетельствуют как клинические, так и (особенно) лабораторные и гистологические данные, а также эффективность кортикостероидной терапии [17, 18, 41].

Клинически АИП часто сочетается с другими заболеваниями аутоиммунной природы: первичным и (чаще всего) вторичным склерозирующим холангитом, протекающим со стенозом терминальной части холедоха, которая проходит через головку ПЖ; механической желтухой; со склерозирующим сиалоаденитом; синдромом Шегрена-Гужеро (H.S.C. Sjorgen, H. Gougerat); с аутоиммунным тиреоидитом; *язвенной колитом* — ЯК и (реже) с терминальным илеитом — *болезнью Крона* (БК) и др.

Указывают на значительную частоту экстрапанкреатических аутоиммунных заболеваний и синдромов при АИП: склерозирующий холангит — 60%, склерозирующий сиалоаденит — 13%, ретроперитонеальный фиброз — 9%, аутоиммунный тиреоидит — 7%, лимфаденопатия — 9% [17, 18, 41]. По данным Т. Kamisawa и соавт., экстрапанкреатические поражения встречаются еще чаще: склерозирующий холангит — 100%, склерозирующий сиалоаденит — 44,4%; ретроперитонеальный фиброз — 11,1%; лимфаденопатия — 55,5% [25, 26].

По лабораторным показателям при АИП обнаруживаются наличие гипергаммаглобулинемии, повышенные уровни IgG и IgG4 в сыворотке крови, повышенные титры аутоантител (антинуклеарных, антигладкомышечных) [10].

Гистологически выявляют диффузную или очаговую перидуктулярную лимфоплазмозитарную инфильтрацию ПЖ [45].

Терапевтически отмечают быстрый и отчетливый эффект лечения кортикостероидами.

К. Uchida и соавт. [41] у больных АИП найдены аутоантитела к структурным элементам железы (*антиядерные* — ANA и *антигладкомышечные* — SMA), а также к лактоферрину и карбоангидразе-II; гипергаммаглобулинемию. При *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии* (ЭРХПГ) был обнаружен сегментарный стеноз главного (вирсунгова) панкреатического протока. При гистологическом изучении биоптатов выявлены перидуктулярная лимфоплазматическая инфильтрация ПЖ с участием CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов и экспрессия HLA-DR (иммуногенетический фактор) на CD4+ клетках и протоковом эпителии железы.

Л. Arapisi и соавт. [11] определили достоверную связь между развитием АИП, лимфоплазмозитарной инфильтрацией ткани ПЖ, полученной при хирургическом вмешательстве, и повышением содержания IgG4 в сыворотке крови (реакция на IgG4-позитивные клетки) [9, 20, 34, 41].

Фиброз ткани ПЖ при АИП обусловлен активацией звездчатых клеток, которые синтезируют трансформирующие факторы роста (TGF α и TGF β), а также PDGF, стимулирующие синтез коллагена и фибронектина лимфофибробластами. Именно повышение продукции факторов роста (прежде всего TGF β) является ключевым звеном фиброгенеза в ПЖ.

Клиника. АИП невозможно диагностировать только на основании клинических данных. Важно подчеркнуть, что это заболевание ПЖ, которое было выделено в особую форму ХП не благодаря наличию типичной клинической симптоматики, а в связи с его гистологическими и лабораторно-инструментальными особенностями.

Клинические симптомы при АИП неспецифичны. К наиболее частым проявлениям относятся механическая желтуха (60%) и увеличение размеров железы за счет ее диффузного отека. Нехарактерными клиническими симптомами можно считать: похудение, связанное с анорексией (70–80%), вплоть до кахексии, низкую толерантность к пище, абдоминальный дискомфорт и болевой синдром (35%), который никогда не бывает интенсивным и не требует назначения анальгетиков. Изредка встречаются симптомы неспецифической диспепсии (до 10%). Следует также указать на наличие астенического синдрома (общая слабость, быстрая утомляемость и др.).

Кроме того, необходимо учитывать частое сочетание АИП с другими аутоиммунными заболеваниями, которые были перечислены ранее.

Диагностика. В связи со значительными трудностями диагностики АИП в 2010 г. в рамках XIV Конгресса Международной ассоциации панкреатологов (11–13.07.2010) в г. Фукуока (Япония) международная группа экспертов разработала «*Диагностические критерии аутоиммунного панкреатита*» (Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group – APICS) [13, 38]. Было предложено различать два типа АИП.

Первый тип гистологически характеризуется как «*лимфоплазмозитарный склерозирующий панкреатит* (ЛПСП)», или «*АИП без гранулоцитарных эпителиальных повреждений* (ГЭП)». Его отличают четыре гистологические особенности:

1. Плотная лимфоплазмозитарная инфильтрация, локализованная преимущественно в перидуктулярных зонах ПЖ.
2. Специфический муароформный фиброз («муаровый» – похожий на плотную шелковую ткань с волнообразными разводами).
3. Лимфоплазмозитарный венулит, протекающий часто с облитерацией пораженных вен.
4. Значительное увеличение количества (более 10 в поле зрения) IgG4-позитивных плазматических клеток [14, 21, 31, 35].

Первый тип АИП проявляется поражением ПЖ в рамках IgG4-системного заболевания, протекающего с повышенным уровнем IgG4 в сыворотке крови, а также рядом внепанкреатических заболеваний и синдромов (склерозирующий холангит, склерозирующий сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз и др.) с массивной инфильтрацией ПЖ IgG4-позитивными плазматическими клетками.

АИП первого типа болеют чаще всего пожилые мужчины в возрасте старше 45–50 лет; клинически он протекает обычно с механической желтухой, хорошо реагирует на пробную (в течение 2 нед) терапию кортикостероидами. Диагноз в части случаев может быть установлен и без гистологического исследования ткани железы.

Второй тип, распространенный чаще в Европе и США, получил наименование: «*идиопатический протоково-концентрический панкреатит* (ИПКП)», или «*идиопатический протоковый панкреатит* (ИПП), с *гранулоцитарными эпителиальными повреждениями* (ГЭП)».

Как и АИП первого типа (ЛПСП), АИП второго типа (ИПКП) протекает с перидуктулярной лимфоплазмозитарной воспалительной инфильтрацией и муароформным фиброзом ПЖ.

Отличительные особенности АИП второго типа:

1. Наличие ГЭП в виде скопления нейтрофильных лейкоцитов в просвете средних и мел-

ких протоков ПЖ, расположенных также интраэпителиально и в ацинусах железы, что приводит к облитерации протоков и их повреждению.

2. Количество IgG4-позитивных плазматических клеток у многих пациентов не увеличивается (менее 10 в поле зрения); ИПКП – это не системный патологический процесс, а специфическое заболевание ПЖ.

3. Вовлечения в заболевание других (внепанкреатических) органов, как правило, не наблюдается, но в 30% случаев этот тип АИП ассоциируется с ЯК.

По возрасту больные со вторым типом АИП примерно на 10 лет моложе, а частота его развития не зависит от пола.

Серологические маркеры АИП второго типа до сих пор не обнаружены [29].

Таким образом, ЛПСП и ИПКП – это два различных серологических типа АИП.

Аутоиммунный патогенез АИП второго типа вызывает у части панкреатологов определенные сомнения. Однако сходство клинических проявлений (механическая желтуха) и гистологических признаков, а также положительный ответ на пробную терапию кортикостероидами дают достаточно оснований отнести ИПКП к АИП.

Необходимо отметить, что при обоих типах требуется проведение дифференциальной диагностики с раком ПЖ.

Согласно рекомендациям Международного консенсуса по диагностике АИП, в диагностике АИП следует учитывать следующее [2, 3, 13, 38]:

1. Наиболее частым острым проявлением АИП является механическая желтуха и/или увеличение размеров ПЖ вследствие ее отека (диффузного или очагового) – по данным УЗИ или компьютерной томографии (КТ). При наличии желтухи с помощью ЭРХПГ или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МР-ХПГ) определяются локальные четкообразные стриктуры интрапанкреатической (дистальной) части холедоха в виде «обрезанного дерева».

2. Наблюдается снижение эхогенности паренхимы ПЖ (при УЗИ). В поздних стадиях АИП обнаруживают атрофию железы, расширение панкреатических протоков, но отсутствуют болевой синдром и клинически выраженные рецидивы заболевания.

В качестве нехарактерных клинических проявлений АИП называют:

1. Резкое похудение, вплоть до кахексии.
2. Низкую толерантность к пище.
3. Появление абдоминальных болей, требующих назначения наркотических анальгетиков, что дает основание заподозрить рак ПЖ.

В диагностике АИП предлагается учитывать не менее 2 из 5 перечисленных ниже признаков:

1. Поражение протоков и паренхимы ПЖ (по данным КТ или МРТ, ЭРХПГ или МР-ХПГ).

Отмечается протяженная (более 6 см) или несколько сегментарных стриктур главного панкреатического протока без супрастенотической дилатации, одновременно поражаются боковые ветви вирсунгова протока, исходящие из зоны его сужения.

2. Серологические исследования указывают на повышенный уровень IgG и IgG4 в сыворотке крови и наличие антинуклеарных антител.

3. В патологический процесс вовлечены другие (внепанкреатические) органы.

4. Наблюдаются характерные особенности гистопатологии (перидуктулярная лимфоплазмозитарная инфильтрация и др.).

5. Положительный ответ на пробное лечение кортикостероидами [11, 45].

Дифференциально-диагностические критерии АИП первого и второго типов [2, 3]:

1. Типичные серологические показатели и вовлечение других (внепанкреатических) органов в патологический процесс встречаются только при АИП первого типа, однако воспалительные заболевания кишечника (ЯК и БК) ассоциируются с обоими типами АИП.

2. Отсутствие серологических маркеров и/или вовлечения в патологический процесс других (внепанкреатических) органов характерно только для АИП второго типа, но и АИП первого типа в части случаев может быть серонегативным и протекать без вовлечения других органов.

3. Диагноз АИП первого типа может быть установлен на основании упрощенных критериев, не включающих гистологическое исследование ткани ПЖ. В то же время диагностика АИП второго типа требует обязательного морфологического подтверждения.

4. В тех случаях, когда ХП не соответствует основным критериям диагностики АИП и не подтвержден гистологически, но имеются основания предположить наличие последнего, следует диагностировать «возможный АИП».

5. Результаты визуализации ПЖ и положительный ответ на пробное лечение кортикостероидами не позволяют дифференцировать АИП первого и второго типов.

Установление диагноза АИП и его разграничение со злокачественным новообразованием возможны только при использовании методов визуализации ПЖ (КТ и МРТ; ЭРХПГ и МР-ХПГ):

1. В дифференциальной диагностике АИП и рака ПЖ наиболее информативны КТ и/или МРТ, которая проводится с использованием расчетной дозы парентерально вводимого секретина с индукцией 0,1 N HCl через назобилиарный дренаж (ENBD) со скоростью 2,2 мл/мин каждые 2 мин в течение 20 мин. Этим методом можно определить наличие протоковой гипертензии в ПЖ. При диффузном увеличении размеров желе-

зы и уплотнении ее капсулы, наличии механической желтухи без резкого сужения (или расширения) панкреатических протоков и снижения плотности ткани ПЖ с большой вероятностью устанавливается диагноз АИП без дополнительных критериев.

2. При обнаружении типичных признаков злокачественной опухоли (наличие в ткани железы образования с низкой плотностью контрастирования, резкого сужения или расширения панкреатических протоков с атрофией или без атрофии органа) следует диагностировать рак ПЖ.

3. В тех случаях, когда рак ПЖ исключен (особенно важно исключить его при наличии механической желтухи), нужно склоняться к диагнозу АИП.

4. При отсутствии характерных признаков АИП и злокачественного новообразования сначала должен быть исключен рак ПЖ, а о наличии АИП можно предположить только тогда, когда диагноз рака будет полностью отвергнут. При проведении ЭРХПГ или МР-ХПГ диагностическая панкреатограмма при АИП указывает на наличие протяженной (более 1/3) стриктуры главного панкреатического протока с его супрастенотической дилатацией (или без нее). Вместе с тем нельзя забывать, что ЭРХПГ – это инвазивный метод исследования, использование которого таит в себе опасность грозных осложнений (острый панкреатит развивается в 5,3% случаев), поэтому предпочтительнее применение МР-ХПГ или *эндоскопическая ультрасонография* (ЭУС) с контрастным усилением при помощи инфузии SANAZOID (CE-US). Используют также стандартную позитронно-эмиссионную томографию (FDG-PET).

При серологическом исследовании об АИП свидетельствуют:

1. Повышенный уровень IgG, а также титров антинуклеарных и (реже) антигладкомышечных антител, но эти показатели не могут считаться патогномичными для АИП. Кроме того, определяются гипергаммаглобулинемия и HLA-специфический гаплотип DRB1*0405 – DQB1*0401 [14].

2. Наилучшим, а возможно, и единственным серологическим маркером АИП следует считать повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови. При этом рекомендуется проводить его оценку не в абсолютных величинах (они вариабельны), а в кратных повышениях нормальных величин (например, более 2 раз). Содержание IgG4 в сыворотке крови считается повышенным при его уровне более 140 мг/дл. Этот показатель приобретает особую значимость в случаях, когда АИП протекает с механической желтухой.

3. Серологические методы диагностики АИП для большей достоверности рекомендуются сочетать с методами визуализации ПЖ и ее протоковой системы.

Вовлечение при АИП других (внепанкреатических) органов:

1. АИП первого типа как проявление IgG4-системного заболевания часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (серопозитивный синдром Шегрена–Гужеро, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, склерозирующий сиалоаденит и др.).

2. Для диагностики других аутоиммунных заболеваний, протекающих одновременно с АИП, используют методы визуализации (УЗИ и ЭУС; КТ и МРТ; ЭРХПГ и МР-ХПГ) и всестороннее клиническое обследование больных.

Гистологическая диагностика АИП:

1. АИП первого типа может быть диагностирован и без гистологического исследования ткани ПЖ, однако для диагноза АИП второго типа последнее является обязательным.

2. Биоптат может быть получен при тонкоигольной прицельной биопсии под контролем УЗИ или при резекции ПЖ.

3. Диагноз АИП подтверждается при наличии типичных гистологических изменений в ткани железы (лимфоплазмочитарная перидуктулярная инфильтрация, муароформный фиброз и т. п.).

Ответ на лечение кортикостероидами:

1. Пробный курс терапии кортикостероидами предполагает назначение преднизолона (метипреда, будесонида) в дозе 0,6–1,0 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 2 нед с диагностической оценкой результатов визуализации ПЖ и определением онкомаркёра (карбоантигена) СА-19-9 до и после курса лечения [35]. Ни один пациент с раком ПЖ не отвечает на пробный курс лечения кортикостероидами (в отличие от пациентов с АИП).

2. Содержание СА 19-9 в норме не превышает 37–40 ЕД/мл. При АИП уровень онкомаркёра

остаётся в норме, а при раке ПЖ он повышается в 3 и более раз. Анализ мутаций гена *k-ras* и иммуногистохимические исследования указывают на то, что АИП является фактором риска панкреобилиарного рака [15, 21, 31].

3. При лечении кортикостероидами наблюдается снижение уровня IgG4 в сыворотке крови [27].

4. Оценку пробной терапии АИП кортикостероидами следует проводить с осторожностью, — она не должна заменять других методов, подтверждающих диагноз АИП. Нельзя утверждать: «Если кортикостероиды дают положительный эффект, то это АИП», нужны и другие доказательства [32].

5. При лечении АИП, протекающего с механической желтухой, оправдано назначение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 13–15 мг/кг/сут на 2–3 нед [30, 40].

6. Представляется целесообразным дополнительный прием при АИП антиоксидантов: *антиоксиканса* (α -токоферол ацетат 30 мг + селен 30 мкг + аскорбиновая кислота 1000 мг + β -каротин 6 мг) или *бетамора* (селен 600 мг + аскорбиновая кислота 540 мг + β -каротин 9000 МЕ + α -токоферол ацетат 270 МЕ + α -метионин 2000 мг) — по 1 капсуле в день после еды длительно (2–3 мес) [9, 12].

7. Хирургические методы лечения (проксимальная панкреатодуоденальная или дистальная резекция ПЖ) допустимы только в тех случаях, когда после использования всех ранее перечисленных диагностических критериев не удается разграничить АИП и рак ПЖ.

Заключая обзор по проблеме АИП, следует заметить, что в ней еще много непознанного и спорных вопросов, требующих дальнейшего всестороннего изучения.

Список литературы*

1. Васильев ЮВ. Аутоиммунный панкреатит. Экспер клин гастроэнтерол, 2005; 2:83–6.
1. Vasil'yev YuV. Autoimmune pancreatitis. Eksper klin gastroenterol, 2005; 2:83–6.
2. Губергриц НБ. Новости американской и японской панкреатологии (Материалы объединенной встречи Американской и Японской Ассоциации панкреатологов. — Гонолулу, ноябрь 2009). Вестн клуба панкреатол, 2010; 1:6–9.
2. Gubergrits NB. News of the American and Japanese pancreatology (Proceedings of the joint meeting of the American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society. — Honolulu, November 2009). Vestn kluba pankreatol, 2010; 1:6–9.
3. Губергриц НБ. Новости мировой панкреатологии (Материалы объединенной встречи Международной Ассоциации панкреатологов и Японского панкреатологического общества — Фукуока, июль 2010). Вестн клуба панкреатол, 2010; 4:6–13.

3. Gubergrits NB. News of the world pancreatology (Information of the joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Japan Pancreas Society 2010, July, Fukuoka, Japan). Vestn kluba pankreatol, 2010; 4:6–13.
4. Егоров ВИ, Вишневиц ВА, Кармазановский ГГ. и др. Аутоиммунный панкреатит: оперировать или нет? Consilium medicum. Прил.: Гастроэнтерология, 2008; 1:14–9.
4. Yegorov VI, Vishnevsky VA, Karmazanovsky GG. et al. Autoimmune pancreatitis: to operate or not to operate? Consilium medicum. Suppl.: Gastroenterology, 2008; 1:14–9.
5. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Оганесян ТС. Аутоиммунный панкреатит: Учебное пособие. — М., 2011.
5. Maev IV, Kucheryavy YuA, Oganesyun TS. Autoimmune pancreatitis: manual. — M., 2011.
6. Маев ИВ, Кучерявый ЮА. Аутоиммунный панкреатит. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол, 2004; 6:47–55.
6. Maev I.V, Kucheryavy Yu.A. Autoimmune pancreatitis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol, 2004; 6:47–55.
7. Циммерман ЯС. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ). Клини мед, 2006; 4:63–7.

*Представлен авторский вариант списка литературы.

7. Tsimmerman YaS. *Helicobacter pylori*-infection: extra-gastric effects and diseases (critical assessment). Klin med, 2006; 4:63–7.
8. Циммерман ЯС. «Маастрихтский консенсус-4» (2011): основные положения и комментарии к ним. Клини мед, 2012; 9:28–34.
8. Tsimmerman YaS. «Maastricht consensus-4» (2011): key points and comments. Klin med, 2012; 9:28–34.
9. Циммерман ЯС. Хронический панкреатит/ В кн.: ЯС. Циммерман: Гастроэнтерология. — М., 2012:415–44.
9. Tsimmerman YaS. Chronic pancreatitis / in: JaS. Tsimmerman: Gastroenterology. — M., 2012; 415–44.
10. Aoki S, Nakazawa T, Ohara H, et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4-antibody and patients sera. Histopathology, 2005; 47:147–58.
11. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambrotero L, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 level in idiopathic chronic pancreatitis. Relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. Gut, 2005; 54:703–9.
12. Bhardway P, Sarg PK, Maulik SK, et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patient with chronic pancreatitis. Gastroenterology, 2009; 136 (1):325–33.
13. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. The autoimmune pancreatitis International cooperative study group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: The Honolulu consensus document/ Pancreas, 2010; 39:549–54.
14. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic Experience. Clin Gastroenterol, Hepatol, 2006; 4:1010–6.
15. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. Clin Gastroenterol, Hepatol, 2009; 7:1097–103.
16. Etamad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastronterology, 2001; 120:682–707.
17. Fukui T, Okazaki K, Yochizawa H, et al. A case of autoimmune pancreatitis, associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and Sjogren's syndrome. Pancreatology, 2005; 5; 86–91.
18. Fukukura Y, Fujiyochi F, Nakamura F, et al. Autoimmune pancreatitis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. Am J Roentgenol. 2003; 181:993–5.
19. Furukawa N, Muranaka T, Yasumory K, et al. Autoimmune pancreatitis: Radiologic findings in three histologically proven cases. J Comput Assist Tomogr, 1998; 22:880–3.
20. Hahm K, Im Y, Lee C, et al. Loss of TGF-signaling contributes to autoimmune pancreatitis. J Clin Invest, 2000; 105:1057–65.
21. Hong SP, Park SW, Chung JP, et al. Autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. Yonsey Med J, 2003; 44 (3):534–8.
22. Horiuchi A, Kaneko T, Yamamura N, et al. Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. Am J Gastroenterol, 1996; 91; 2607–9.
23. Horiuchi A, Kawata S, Akamatsu T, et al. Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: A case report and review of the Japanese literature. Am J Gastroenterol, 1998; 93:260–3.
24. Ito T, Nakano I, Koyanagi S, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity: Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. Dig Dis Sci, 1997; 42:1458–68.
25. Kamisawa T, Matsukawa M, Ohkawa M. Autoimmune pancreatitis associated with retroperitoneal fibrosis. JOP J Pancreas (Online), 2005; 6 (3):260–3.
26. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, et al. Involvement of pancreatic and bile ducts in autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol, 2006; 12 (4):612–4.
27. Kamisawa T, Yoshike M, Egawa N, et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: Results from a long-term follow-up study. Pancreatology, 2005; 5:234–8.
28. Kim KP, Kim MU, Song MH, et al. Autoimmune chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol, 2004; 99:1605–16.
29. Kloppel G, Detiefen S, Chari ST, et al. Autoimmune pancreatitis: The clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. J Gastroenterol, 2010; 45:787–93.
30. Kojirna E, Kimura K, Noda Y, et al. Autoimmune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid. J Gastroenterol, 2003; 38:303–7.
31. Lohr JM, Faissner R, Koczan D, et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: Gene and protein expression profiling and immunoassays inenfiti pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. Am J Gastroenterol, 2010; 105:2060–71.
32. Moon S-H, Kim MH, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy use ful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancers? — A prospective outcome study. Gut, 2008; 57:1704–12.
33. Nishimori I, Tomakoshi A, Olsuki MJ. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. Gastroenterology, 2007, 42 (suppl 18):6–8.
34. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2 — type cellular immune response. Gastroenterology, 2000; 118:573–81.
35. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. J Gastroenterol, 2008; 43:403–8.
36. Ozsvar Z, Deak J, Pap A. Possible role of Coxsackie B virus infection in pancreatitis. Int J Pancreatol, 1992, 11:105–8.
37. Sarles H, Sarles Y, Muratore R, et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas — an autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis, 1961; 6:688–99.
38. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. Pancreas, 2011; 40:352–8.
39. Taniguchi T, Seko S, Azuma K, et al. Autoimmune pancreatitis detected as a mass in the trial of the pancreas. J Gastroenterol Hepatol, 2000; 15:461–4.
40. Tsubakio K, Kiriyaama K, Matsushima N, et al. Autoimmune pancreatitis succussful bu treated with ursodeoxycholic acid. Intern Med, 2002; 41 (12):1142–6.
41. Uchida K, Okazaki K, Konichi Y, et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. Am J Gastrjenterol, 2000; 95:2788–94.
42. Van Bierliet S, de Waele K, van Winkel M, Roberecht E. Transient exocrine pancreatic insufficiency as a possible complication of a enterovirus infection. Eur J Pediatr, 2003; 162 (12):872–4.
43. Wakabayashi T, Motoo Y, Kojima Y, et al. Chronic pancreatitis with diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. Dig Dis Sci, 1998; 43:2415–25.
44. Yoshida K, Toni F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci, 1995; 40:1561–8.
45. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, et al. Histopathologic features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: A study 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchow's Arch, 2004; 445:552–3.

УДК 616.37-002.1-085.874

Нутритивная поддержка в ранних фазах острого панкреатита: модный тренд и необходимая реальность

Е.Е. Ачкасов¹, А.В. Пугаев¹, Г.В. Дятчина^{2,3}, В.И. Посудневский¹,
Ж.Г. Набиева¹, П.В. Мельников¹

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

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России

³ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России

Nutritional support in early phases of acute pancreatitis: fashionable trend and essential reality

Ye.Ye. Achkasov¹, A.V. Pugayev¹, G.V. Dyatchina^{2,3}, V.I. Posudnevsky¹,
Zh.G. Nabiyeva¹, P.V. Melnikov¹

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

²Federal state-funded institution «Federal scientific-clinical center of specialized forms of medical care and medical technologies» Federal Medical-Biological Agency of Russia

³State educational government-financed institution of continuing professional education «Institute of postgraduate medical education» Federal Medical-Biological Agency of Russia

Цель обзора. Рассмотреть основные способы нутритивной поддержки в ранних фазах острого панкреатита (ОП). Продемонстрировать противоречивость мнений относительно использования раннего энтерального питания в ранних фазах ОП.

Основные положения. Показано, что с патогенетической точки зрения в фазе энзимной токсемии и промежуточной фазе ОП наиболее оправданным является полное парентеральное питание продолжительностью от 7 до 14 дней и более в зависимости от исходного прогноза тяжести течения заболевания. Для установления действительной роли раннего энтерального питания в лечении ОП подчеркивается необходимость продолжать наблюдения первичных приступов ОП, исключая его рецидивы, и изучать влияние разных типов энтеральных смесей

The aim of review. To discuss basic methods of nutritional support in early phases of acute pancreatitis (AP). To show inconsistency of opinions on application of enteric feeding in early phases of AP.

Key points. It was demonstrated, that from the pathogenic point of view total parenteral nutrition is most justified in the phase of enzyme toxemia and intermediate phase of AP for 7 to 14 days and more in relation to the initial prognosis of disease severity. To establish a true role of early enteric feeding in AP treatment, it is necessary to continue monitoring of primary attacks, preventing its relapses, and to study effect of different types of enteric feeds on the level of APUD system hormones, that regulate pancreatic secretion.

Conclusion. High efficacy of early enteric feeding at various surgical diseases has turned it into fashion-

Ачкасов Евгений Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Контактная информация: 2212.g23@rambler.ru
Achkasov Yevgeny Ye. — MD, PhD, professor of the chair of hospital surgery N1, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: 2212.g23@rambler.ru

Набиева Жамилат Гунашевна — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России Контактная информация: gnabieva@mail.ru; 115583, Москва, ул. Воронежская, д. 8, корп. 3.

Nabiyeva Zhamilat G. — post-graduate student of the chair of hospital surgery N1, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: gnabieva@mail.ru; 115583, Moscow, Voronezhskaya street, 8, bld. 3

на уровень гормонов системы APUD, регулирующих панкреатическую секрецию.

Заключение. Высокая эффективность раннего энтерального питания при различных хирургических заболеваниях превратила его в модный тренд с сомнительной и недоказанной эффективностью при ОП, при отсутствии четкой патогенетической аргументации. Патогенетически оправданной реальностью сегодня при выборе способа нутритивной поддержки в ранних фазах ОП является полное парентеральное питание с предварительным обязательным отмыванием кишечника от химуса охлажденным физиологическим раствором с целью устранения энтерогенного компонента панкреатической секреции в ее постпрандиальную фазу.

Ключевые слова: острый панкреатит, поджелудочная железа, панкреатическая секреция, полное парентеральное питание, энтеральное питание, искусственное лечебное питание, гормоны, ферменты, система APUD, панкреатический свищ, отмывание кишки, физиологический раствор.

able trend with doubtful and unproved efficacy at AP, at absence of the clear pathogenic arguments. Total parenteral nutrition after obligatory intestinal lavage of chyme by cooled saline solution to decrease enteric stimulation of pancreatic secretion in postprandial phase is justified today.

Key words: acute pancreatitis, pancreas, pancreatic secretion, total parenteral nutrition, enteric feeding, synthetic dietetic therapy, hormones, enzymes, APUD system, pancreatic fistula, intestinal lavage, saline solution.

Острый панкреатит (ОП) по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем ургентной хирургии. Это подтверждается неуклонным увеличением заболеваемости, числа деструктивных форм, повышением госпитальной летальности и инвалидизации и, в целом, неудовлетворительными результатами комплексного лечения данной категории больных. ОП относится к числу наиболее частых хирургических заболеваний и занимает третье место среди ургентной патологии органов брюшной полости после острого холецистита и острого аппендицита. Перспективы улучшения результатов лечения находятся в сфере междисциплинарного взаимодействия с участием специалистов в области нутрициологии и медицинской реабилитации [3, 9, 11]. Успех при этом зависит от ранней диагностики, своевременности начала лечения, обязательным компонентом которого является искусственное питание [6].

Принципы нутритивной поддержки. Сегодня нутритивная поддержка (НП) в разных формах — энтеральной или парентеральной — является обязательной составляющей лечебного процесса, позволяющей с помощью физиологических воздействий скорректировать сложные метаболические расстройства и поддерживать в течение длительного времени жизнедеятельность организма в условиях критического состояния.

Общепризнана главенствующая роль реакций системного воспалительного ответа в формировании критического состояния любой этиологии, в том числе острого панкреатита. Метаболические характеристики синдрома системной воспалительной реакции объединяют в единый синдром гиперметаболизма — гиперкатаболизма, который

представляет собой неспецифическую системную ответную реакцию организма на повреждение различной этиологии, характеризующееся дисрегуляторными изменениями в системе «анаболизм — катаболизм», резким увеличением потребности в донаторах энергии и пластического материала, ростом реальной энергопотребности и параллельным развитием патологической толерантности тканей организма к «обычным» нутриентам.

Результатом формирования синдрома является развитие резистентной к стандартной нутритивной терапии выраженной *белково-энергетической недостаточности* (БЭН) [26, 31]. К основным причинам формирования БЭН и отрицательного азотистого баланса при ОП относятся: генерализованный катаболизм, недостаточное поступление нутриентов с пищей, стимулирующей панкреатическую секрецию и прогрессирование ОП, потеря собственных белков (вследствие распада, экссудации через раневую поверхность у оперированных больных, плазмафереза, кровопотери), нарушение переваривания и всасывания, расстройство синтеза собственных белков [17, 19, 20, 31].

В настоящее время развитие проблемы лечения ОП в нашей стране и за рубежом характеризуется переходом на позиции дифференцированного применения консервативных и хирургических методов лечения в зависимости от этиологии, фазы заболевания, наличия его осложнений. Эти два метода не исключают друг друга, а взаимно дополняют [10, 29].

Главная цель базисной НП состоит в обеспечении физиологических потребностей больного в основных макро- и микронутриентах, которое может осуществляться естественным (оральным) и искусственным (парентеральным или

энтеральным) путем [14, 19, 20]. Ведущими принципами активной НП являются: 1) своевременность назначения (кахексию легче предупредить, чем лечить); 2) адекватность проведения — *искусственное лечебное питание* (ИЛП) следует назначать согласно не только расчетным потребностям пациента, но и возможностям ассимиляции поступающих нутриентов больным организмом (много — не значит хорошо); 3) оптимальность сроков проведения ИЛП до стабилизации основных показателей трофического статуса и восстановления возможности оптимального питания пациентов естественным путем; 4) выбор способа питания, не ухудшающего течение основного заболевания, что особенно важно при ОП [20].

Последние современные тенденции в нутритивной поддержке больных хирургического профиля заключаются в том, что при выборе метода НП предпочтение нужно отдавать более физиологичному пероральному или зондовому питанию, так как парентеральное питание, даже полностью сбалансированное и удовлетворяющее потребностям организма, не может предотвратить определенные нежелательные последствия со стороны *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Это обусловлено тем, что продолжительное (более 3 сут) выключение энтерального пути поступления нутриентов нарушает регенераторную трофику слизистой оболочки кишечника, так как тонкая кишка на 50%, а толстая на 80% обеспечивают такую за счет внутрипросветного субстрата [17, 20].

Длительное отсутствие пищевого химуса в кишечнике (более 3 сут), как правило, сопровождается нарастающей дистрофией и атрофией его слизистой оболочки, а также нарушением выработки кишечной слизи и секреторного иммуноглобулина А. Вследствие развивающейся при этом дистрофии гликокаликсной мембраны кишечника нарушается его барьерная функция, что создает условия для активной чреспортальной и чрезлимфатической транслокации микробов и их токсинов в кровь. Это приводит, с одной стороны, к чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов и формированию системной воспалительной реакции организма, а с другой — к истощению моноцитарно-макрофагальной системы, что существенно повышает риск септических осложнений [17–19].

Однако ОП имеет весьма специфические особенности патогенеза, отличные от других хирургических заболеваний, заключающиеся в аутоагрессии панкреатических ферментов и включении механизма самопереваривания, купирование которых возможно только создав функциональный покой *поджелудочной железе* (ПЖ). В связи с этим выбор способа НП, исключающий минимальную стимуляцию внешней секреции железы, становится краеугольным камнем лечения рассматриваемой категории пациентов и их дальнейшей

реабилитации, а модные современные принципы с приоритетом раннего энтерального питания у хирургических больных в данном случае представляются весьма сомнительными [1, 2, 16, 21].

Наиболее противоречивыми и дискуссионными при проведении нутритивной поддержки в ранних фазах ОП остаются следующие вопросы: 1) какому пути введения питательных веществ отдать предпочтение — парентеральному или энтеральному; 2) время начала проведения нутритивной поддержки; 3) какими препаратами и смесями осуществлять питание больного; 4) является ли НП основой комплексной терапии или элементом симптоматического лечения [4, 5, 9, 12].

Несмотря на серьезные успехи в изучении особенностей патогенеза ОП и разработке новых средств нутритивной поддержки, не сформировано единое мнение об оптимальном способе питания в разных фазах ОП [18–20, 39, 45]. Существенно различаются точки зрения на НП при ОП, на продолжительность *полного парентерального питания* (ППП) и сроки перевода больных на *энтеральное зондовое питание* (ЭЗП), на тип вводимой энтеральной смеси, ее суточный калораж и концентрацию, выбор метода угнетения секреции ПЖ и длительность его применения в зависимости от избранного способа НП и прогноза тяжести течения заболевания [35, 41, 43, 44].

При этом признано стимулирующее влияние на секрецию ПЖ приема воды и пищи через рот и недопустимость орального питания в ранних фазах ОП [27, 28]. Согласно научным взглядам на нутритивную поддержку можно выделить сторонников и противников раннего энтерального питания и группу ученых, высказывающихся за комбинированное питание (сочетание ЭЗП и ППП).

Раннее энтеральное питание. Сторонники раннего ЭЗП [7, 8, 10, 13, 24, 25, 37] считают, что применение его уже в ранних фазах ОП (энзимной токсемии, промежуточной фазе) благоприятно влияет на течение заболевания и не стимулирует панкреатическую секрецию, причем эффективность парентерального и энтерального питания практически одинакова в плане адекватного снабжения организма энергетическими субстратами.

На основании ряда исследований по сравнению действия энтерального и парентерального питания у больных ОП сформировалось мнение о преимуществах ЭЗП перед ППП, и есть авторы, полагающие ППП показанным лишь при непереносимости ЭЗП — при повышении амилаз- и липаземии, *динамической кишечной непроходимости* (ДКН), диарее, аспирации, объясняя это такими отрицательными аспектами ППП, как усиление энтерогенной транслокации бактерий, ангиогенная инфекция, иммуносупрессия и дороговизна [18]. В то же время можно обнаружить противоречия в позиции этих авторов, так как ДКН

является неотъемлемой составляющей патогенеза острого воспаления ПЖ, свойственной именно для ранних фаз ОП, что диктует необходимость выбора в пользу энтерального пути введения питательных субстратов [1, 2, 16].

Некоторые исследователи полагают, что раннее энтеральное питание у больных ОП целесообразно, поскольку оно не вызывает ферментативной агрессии, рецидива или ухудшения исходного прогноза течения заболевания, предотвращает атрофию слизистой ЖКТ и сохраняет ее барьерную функцию, способствует восстановлению моторики кишечника и снижению эндогенной интоксикации, препятствует бактериальной транслокации из кишки к очагам некроза, снижает риск инфекционных осложнений. Раннее ЭЗП предупреждает тяжелые метаболические расстройства и является важным компонентом в профилактике *полиорганной недостаточности* (ПОН); приводит к нормализации иммунного статуса, способствует усилению фагоцитарной активности лейкоцитов, уменьшает хирургическую активность и летальность при остром деструктивном панкреатите в 2,5 раза, частоту гнойных осложнений более чем в 2 раза, а по некоторым данным в 4 раза [10, 25, 43, 44]. При этом существуют данные об одинаковой адекватности снабжения организма энергетическими субстратами и клинической эффективности ППП и ЭЗП [17]. Раньше для ЭЗП использовали еюностому, сейчас рекомендуют назеоанальный зонд [3, 10, 19].

У разных авторов варьируют сроки начала энтерального питания и длительность его проведения в ранних фазах ОП. Если одни рекомендуют начинать энтеральное питание с 4-го дня заболевания [45], то другие полагают, что ЭЗП, даже начатое в первые 24 ч лечения, не оказывает отрицательного влияния на течение ОП, снижает частоту осложнений, продолжительность госпитализации и летальность. При этом оба вида энтерального питания, как назогастральное, так и назоинтестинальное зондовое, переносятся пациентами одинаково хорошо [39].

Рядом исследователей не отмечено побочных эффектов раннего ЭЗП (через 48 ч от начала ОП) [24, 25].

В систематическом обзоре, включавшем в анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований, при рассмотрении сроков проведения искусственного питания при ОП [42] показано, что энтеральное питание, начатое в течение 48 ч от момента поступления больного в стационар, по сравнению с парентеральным приводит к статистически значимому уменьшению риска ПОН, инфекционных осложнений, частоты хирургических вмешательств, длительности пребывания в стационаре, снижение стоимости лечения и летальности, а положительный эффект ЭЗП напрямую зависит от его раннего начала.

Авторы нескольких рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих влияние энтерального и парентерального питания на течение ОП в зависимости от сроков начала НП, а также исследований, направленных на оценку назогастрального и назоинтестинального введения смесей при тяжелом ОП [36, 38, 39, 42, 43, 45], единодушны во мнении, что ЭЗП по сравнению с ППП дешевле, безопаснее и более эффективно с точки зрения подавления иммуно-воспалительного ответа, профилактики гнойных осложнений, сокращения общего срока госпитализации и летальности, поддержания трофического статуса.

Встречаются исследования, свидетельствующие о положительном эффекте добавок к зондовому питанию триглицеридов, глутамина и аргинина, омега-3 жирных кислот, нуклеотидов. В частности, энтеральная инфузия глутамина в составе модифицированных диет существенно ускоряет нормализацию способности тонкой кишки всасывать аминокислоты, углеводы, воду и натрий в ранней фазе ОП, в том числе и после оперативных вмешательств на органах брюшной полости, но в большей мере это происходит в поздние стадии заболевания. Кроме всего прочего, глутамин является сильным антиоксидантом и предотвращает повреждение тканей свободными радикалами при метаболическом стрессе [26, 42]. Включение аргинина в энтеральные диеты снижает рост патогенных микроорганизмов, катаболизм белков, способствует заживлению гнойных ран. Применение омега-3 жирных кислот в составе питательных смесей ведет к снижению продукции интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей, который вызывает адгезию эндотелия и лихорадочное состояние, повышает активность катаболической реакции и снижает продукцию интерлейкина-6 [26].

Таким образом, по убеждению некоторых авторов, дополнение энтерального питания пробиотиками является потенциально перспективной альтернативой, но чтобы доказать их роль в лечении ОП необходимо продолжение мультицентровых исследований [43].

Парентеральное питание. Существует крайне важный и принципиальный момент, позволяющий ряду авторов усомниться в высокой эффективности раннего энтерального питания, несмотря на сформировавшуюся в последнее время моду на него, во многом поддерживаемую коммерческими компаниями, производящими энтеральное питание и заинтересованными в его широкой реализации на медицинском рынке [1, 2, 15, 16]. В большинстве исследований, показавших высокую результативность раннего ЭЗП при ОП, в основу сравнительной оценки двух типов нутритивной поддержки были положены клинико-экономические критерии без оказания должного внимания влиянию способа питания на патогенетические

механизмы регуляции панкреатической секреции (уровень гормонов системы APUD), без дифференциального подхода в зависимости от прогноза тяжести течения ОП (легкий, средний, тяжелый), строгого отбора больных с первичным приступом болезни. Это могло способствовать ложному впечатлению о положительной роли энтерального питания в ранних фазах ОП, так как при рецидивах течение заболевания более благоприятное за счет развития периорганного и перидуктального склероза в зоне ПЖ, препятствующего уклонению панкреатических ферментов после предшествующих приступов воспаления. Кроме того, рецидивы ОП сопровождаются меньшей частотой осложнений и минимальной летальностью по сравнению с истинным ОП, т. е. первичным приступом воспаления железы [1, 2, 27, 28].

Противники раннего энтерального питания, имеющие точку зрения, отличную от модного тренда использования при ОП раннего энтерального питания, полагают, что оно стимулирует секрецию ПЖ, тем самым способствуя увеличению частоты образования кист и инфекционных осложнений со стороны как железы, так и брюшинной клетчатки, и не рекомендуют назначать его в ранних фазах ОП, а основой лечения в этот период считают ППП, продолжительность которого зависит от тяжести заболевания [4, 9, 15, 19, 20, 27, 30] и составляет от 3 до 14 сут и более [22, 27, 28]. Считают, что длительность ППП должна быть при легкой степени ОП 5–7, при средней – 7–9 и при тяжелой – 12–17 дней [16, 27, 28].

В ходе изучения дебета сока ПЖ по наружным панкреатическим свищам установлено, что энтеральные смеси обладают стимулирующим влиянием на панкреатическую секрецию, сходную с таковой при оральной питании, причем максимальный антисекреторный эффект обеспечивает только ППП после предварительного отмывания кишечника от химуса охлажденным физиологическим раствором [1, 16]. Удаление кишечного химуса из просвета кишки приводит к уменьшению выработки гормонов системы APUD, стимулирующих панкреатическую секрецию. Отмывание кишки на фоне ППП способствует более выраженному снижению концентрации холецистокинина и других гормонов, стимулирующих экзокринную функцию ПЖ, – секретина и гастрин. При этом повышается содержание эндогенного соматостатина, оказывающего ингибирующее влияние на панкреатическую секрецию [1, 16, 30].

Учитывая данный эффект отмывания кишки, можно предположить, что введенные в тонкую кишку энтеральные смеси при раннем ЭЗП будут оказывать сходное с естественным кишечным химусом действие – стимулировать выработку гормонов системы APUD (гастрин, бомбезин, ВИП, секретин) и, как следствие, панкреатическую секрецию, что противоречит основополагаю-

щему принципу лечения ОП – созданию функционального покоя ПЖ.

Высказана точка зрения о необходимости комбинированного питания (сочетание ЭЗП и ППП), поскольку только путем ППП сложно адекватно обеспечить пациента нутриентами и энергией, особенно при синдроме гиперметаболизма [19, 20, 32, 34]. Считается целесообразной этапная смена питания с непродолжительного ППП (в течение недели) на ЭЗП [29]. Это мнение базируется на оценке клинических и лабораторных показателей без патогенетического обоснования использования ЭЗП и влияния его на секрецию ПЖ. Такой унифицированный подход к выбору длительности ППП и началу энтерального или орального питания без учета прогноза тяжести течения болезни представляется патогенетически не обоснованным – должны быть выработаны четкие критерии возможности прекращения ППП, которые как раз и зависят от исходного прогноза течения ОП, обусловливающего состояние железы в разные сроки заболевания, степень «герметизации» ее протоковой системы, свидетельствующей о прекращении уклонения панкреатических ферментов в брюшинное пространство и сосудистое русло [1, 2, 16, 27, 28]. Несомненно, что отношение к ЭЗП при ОП вызывает споры ученых и является почвой для продолжения исследований в этом вопросе.

Эффективность парентерального питания и усвоения питательных веществ зависит от своевременности его начала, полноценности обеспечения организма всеми необходимыми нутриентами и оптимальных сроков проведения. Обязательными условиями при этом являются: 1) предварительное устранение гемодинамических расстройств; 2) восполнение дефицита глобулярного объема, объема плазмы и объема циркулирующей крови; 3) ликвидация грубых расстройств кислотно-основного состояния; 4) улучшение реологических свойств крови; 5) улучшение макро- и микроциркуляции [26, 31]. Объем инфузионных сред и темп введения препаратов для парентерального питания определяются его вариантом (полное, частичное или смешанное), предполагаемой длительностью, исходным метаболическим фоном, временем возникновения заболевания и выраженностью нарушений гомеостаза [26].

Медикаментозное подавление панкреатической секреции при разных типах нутритивной поддержки. Не прекращается дискуссия относительно клинической эффективности и целесообразности применения соматостатина и его аналогов при лечении ОП, что подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований [7, 14]. Одни авторы считают возможным проведение ЭЗП без обязательного медикаментозного подавления секреции ПЖ [21], другие сочетают ЭЗП с введением октреотида (сандостатина), а тре-

ты полагают наиболее эффективным совместное назначение октреотида и кваматела [7, 16, 17, 24]. Последние авторы при назначении сбалансированных питательных смесей (Нутризон, Нутриэн, Изокал, Унипит и др.) октреотид вводят подкожно в течение 3 сут от момента поступления в стационар по 100 мкг 3 раза в день с интервалом 8–12 ч, а блокаду гастродуоденальной секреции осуществляют введением кваматела по 20 мг в 10 мл физиологического раствора или в 100 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно 2 раза в сутки [7, 10, 17, 24]. Еще одна группа исследователей [36] независимо от способа НП предпочитает внутривенные капельные инфузии 100 мкг октреотида 3 раза в день на протяжении 5–7 дней с учетом тяжести острой ферментемии, а для усиления блокады секреторной функции вводят квамател от 40–80 до 160 мг в сутки или омепразол 20–40 мг в сутки внутривенно капельно или перфузором.

В иностранных обзорах литературы отмечено, что, несмотря на многообещающие результаты, эффективность сандостатина при лечении ОП не доказана [33].

Есть мнение о невысокой эффективности препаратов группы соматостатина при ОП, что связано с недостаточной тропностью их к ткани ПЖ и апудоцитам двенадцатиперстной кишки ввиду распределения большей части активного вещества на экстрапанкреатических рецепторах [33]. Широкое использование октреотида ограничено его высокой стоимостью [34]. В большинстве работ не отражен дифференцированный подход к выбору и длительности проведения медикаментозной антисекреторной терапии в зависимости от тяжести течения ОП. Недостаточная доказательная база эффективности современных медикаментозных антисекреторных средств подчеркивает важность выбора оптимального способа НП в ранних фазах заболевания, гарантирующего отсутствие стимулирующего влияния на секрецию ПЖ.

Рекомендации Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма. Согласно Руководству по энтеральному питанию *Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма* (ESPEN), ЭЗП при легкой форме ОП не оказывает положительного действия на течение болезни и рекомендуется только больным со среднетяжелым и тяжелым ее течением, которые не могут принимать пищу перорально через 5–7 дней от начала заболевания. При панкреатите тяжелого течения ЭЗП должно быть дополнено парентеральным питанием, а при энтеральном питании назоеюнальный способ введения смесей более предпочтителен по сравнению с назогастральным [40].

В случаях парентерального питания введение аминокислот, глюкозы и липидов не влияет на панкреатическую секрецию и функцию ПЖ. Допускается использование липидов в составе парентерального питания при отсутствии исходной гипертриглицеридемии. Объем ППП должен снижаться по мере увеличения толерантности к ЭЗП [35, 40].

Заключение

Таким образом, существуют две основные точки зрения на выбор способа нутритивной поддержки в ранних фазах ОП (энзимной токсемии и промежуточной): раннее энтеральное питание и полное парентеральное питание длительностью в зависимости от прогноза тяжести течения болезни, но не менее 7 дней. Большинство исследований последних лет, демонстрирующих необходимость раннего ЭЗП, основано преимущественно на клинических данных, которые в существенной мере могут приводить к ложноположительным выводам при отсутствии дифференцированного анализа результатов лечения больных с первым приступом ОП, исключая его рецидивы.

Введение энтеральных смесей в тонкую кишку противоречит основополагающим принципам лечения ОП – созданию функционального покоя поджелудочной железе, так как ЭЗП стимулирует секреторную функцию, что показано в ряде экспериментальных работ и при анализе клинического течения болезни у пациентов с первичным приступом ОП [1, 2, 16, 27]. Несомненная высокая эффективность раннего энтерального питания при различных хирургических заболеваниях превратила его в модный тренд с сомнительной и недоказанной эффективностью при ОП при отсутствии четкой патогенетической аргументации.

Для обоснования действительной роли раннего энтерального питания в лечении ОП и установления объективности существующего модного тренда использования данного способа НП необходимо продолжать изучение его влияния на панкреатическую секрецию на основе оценки уровня гормонов системы APUD, регулирующих секрецию ПЖ, на фоне применения различных типов энтеральных смесей.

Учитывая вышесказанное, возможно, единственной патогенетически оправданной необходимой реальностью сегодня при выборе способа нутритивной поддержки в ранних фазах ОП является полное парентеральное питание с предварительным обязательным отмыванием кишечника от химуса охлажденным физиологическим раствором с целью устранения энтерогенного компонента панкреатической секреции в ее постпрандиальную фазу.

Список литературы

1. Ачкасов Е.Е. Постнекротические осложнения острого панкреатита: клиника, диагностика, профилактика, лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 312 с.
1. Achkasov Ye.Ye. Postnecrotic complications of acute pancreatitis: clinical presentation, diagnostics, prophylaxis, treatment: PhD degree thesis. — М., 2008. — 312 p.
2. Ачкасов Е.Е., Федоровский Н.М., Пугаев А.В. Питание больных с острым панкреатитом // Общая реаниматология. — 2008. — № 2. — С. 48–51.
2. Achkasov Ye.Ye., Fedorovsky N.M., Pugayev A.V. Nutrition of patients with acute pancreatitis // Obschaya reanimatologiya. — 2008. — N 2. — P. 48–51.
3. Багненко С.Ф. Эффективность ранней энтеральной терапии и нутритивной поддержки больных с острым деструктивным панкреатитом // Вестн. интенсивной терапии. — 2008. — № 1. — С. 53–59.
3. Bagnenko S.F. Efficacy of early enteric therapy and nutritional support for patients with acute destructive pancreatitis // Vestn. intensivnoy terapii. — 2008. — N 1. — P. 53–59.
4. Брискин Б.С., Яровая Г.А., Савченко З.И., Рыбаков Г.С. Принципы лечения панкреатита // Хирургия. — 2001. — № 7. — С. 21–24.
4. Briskin B.S., Yarovaya G.A., Savchenko Z.I., Rybakov G.S. Principles of pancreatitis treatment // Khirurgiya. — 2001. — N 7. — P. 21–24.
5. Верхулецкий И.Е. и др. Раннее энтеральное питание в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита // Хирург. — 2011. — № 2. — С. 248–251.
5. Verkhuletsky I.Ye. et al. The early enteric feeding in complex treatment of acute destructive pancreatitis // Khirurg. — 2011. — N 2. — P. 248–251.
6. Возлюбленный С.И. Синдром энтеральной недостаточности и раннее энтеральное зондовое питание в абдоминальной хирургии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995. — 140 с.
6. Vozlyublenny S.I. Syndrome of enteric failure and early enteric nutrition in abdominal surgery: MD degree thesis. — М., 1995. — 140 p.
7. Гальперин Э.И., Чевокин А.Ю. О применении сандостатина в абдоминальной хирургии. — Хирургия. — 1994. — № 9. — С. 45–46.
7. Galperin E.I., Chevokin A.Yu. Application of Sandostatin in abdominal surgery. — Khirurgiya. — 1994. — N 9. — P. 45–46.
8. Гагагажева М.М. Оценка эффективности раннего энтерального питания в интенсивной терапии у больных с острым панкреатитом по данным желудочной тонометрии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 130 с.
8. Gatagazheva M.M. Evaluation of efficacy of early enteric nutrition in intensive care for acute pancreatitis according to gastric tonometry data: MD degree thesis. — М., 2010. — 130 p.
9. Глушко В.А. Диагностика, принципы лечения острого деструктивного панкреатита и постнекротических осложнений: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — С. 10–150.
9. Glushko V.A. Diagnostics, principles of treatment of acute destructive pancreatitis and postnecrotic complications: PhD degree thesis. — М., 2001. — P. 10–150.
10. Дворецкий Л.Э., Репин В.Н. Ранняя энтеральная нутритивная поддержка у больных с деструктивным панкреатитом: Тез. докл. IV междунар. конгр. — М., 2000. — С. 22.
10. Dvoretzky L.E., Repin V.N. Early enteric nutritional support at destructive pancreatitis: Abst. rep. IV international congress. — М., 2000. — P. 22.
11. Ермолов А.С., Иванов П.А., Гришин А.В. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острого панкреатита. — Хирургия. — 2007. — № 5. — С. 4–8.
11. Yermolov A.S., Ivanov P.A., Grishin A.V. Pathogenic approach to diagnostics and treatment of acute pancreatitis. — Khirurgiya. — 2007. — N 5. — P. 4–8.
12. Ерпулева Ю.В. Преимущества и недостатки раннего энтерального питания. — Вестн. интенсивной терапии. — 2005. — № 2. — С. 48–50.
12. Yerpuleva Yu.V. Advantages and disadvantages of early enteric feeding. — Vestn. intensivnoy terapii. — 2005. — N 2. — P. 48–50.
13. Захарова Е.В. Эффективность ранней энтеральной терапии и нутритивной поддержки у больных острым деструктивным панкреатитом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 130 с.
13. Zakharova Ye.V. Efficacy of early enteric therapy and nutritional support in patients with acute destructive pancreatitis: MD degree thesis. — М., 2008. — 130 p.
14. Иванов С.В. Лечение острого панкреатита и его осложнений: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 155 с.
14. Ivanov S.V. Treatment of acute pancreatitis and its complications: MD degree thesis. — М., 2005. — 155 p.
15. Кадошук Т.А., Каниковский О.Е., Бондарчук О.И. и др. Профилактика инфицирования асептического панкреонекроза: Материалы XIII Междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ // Анналы хирургической гепатологии. — 2006. — Т. 11, № 3. — С. 205–206.
15. Kadoshchuk T.A., Kanikovskiy O.Ye., Bondarchuk O.I. et al. Prophylaxis of infection at aseptic pancreatonecrosis: Data of the XIII International conference of surgeons-hepatologists of Russia and CIS countries // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. — 2006. — Vol. 11, N 3. — P. 205–206.
16. Калачев С.В. Подавление секреции поджелудочной железы в комплексном лечении больных острым панкреатитом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 153 с.
16. Kalachev S.V. Suppression of pancreatic secretion in the complex treatment of acute pancreatitis: MD degree thesis. — М., 2006. — 153 p.
17. Костюченко А.Л., Железный О.Г., Шведов А.К. Энтеральное искусственное питание в клинической медицине. — Петрозаводск, 2001. — С. 7–130.
17. Kostyuchenko A.L., Zhelezny O.G., Shvedov A.K. Enteric artificial feeding in clinical medicine. — Petrozavodsk, 2001. — P. 7–130.
18. Лейдерман И.Н., Дворецкий Л.Э., Сивков О.Г. и др. Раннее энтеральное питание при некротизирующем панкреатите «ЗА» и «ПРОТИВ»: Тез. докл. IX Междунар. конгр. «Парентеральное и энтеральное питание». — М., 2005. — С. 45.
18. Leyderman I.N., Dvoretzky L.E., Sivkov O.G. et al. Early enteric feeding at necrotizing pancreatitis: pro et contra: Abstr. rep. IX International conference «Parenteral and enteric feeding». — М., 2005. — P. 45.
19. Луфт В.М., Костюченко А.Л. Клиническое питание в интенсивной медицине. — М., 2002. — С. 10–55.
19. Luft V.M., Kostyuchenko A.L. Clinical nutrition in intensive medicine. — М., 2002. — P. 10–55.
20. Луфт В.М., Луфт А.В. Клинические аспекты нутритивной поддержки больных в медицине: идеология, возможности, стандарты // Рос. мед. журн. — 2009. — № 5. — С. 8–14.
20. Luft V.M., Luft A.V. Clinical aspects of nutritional support in medicine: ideology, potentials, standards // Ros. med. zhurn. — 2009. — N 5. — P. 8–14.
21. Набиева Ж.Г., Гараев Ю.А., Ачкасов Е.Е. и др. Современные аспекты подавления панкреатической секреции при остром панкреатите // Хирург. — 2011. — № 7. — С. 42–47.
21. Nabiyeva Z.G., Garayev J.A., Achkasov Ye.Ye. et al. Modern aspects of suppression of pancreatic secretion at acute pancreatitis // Khirurg. — 2011. N 7. — P. 42–47.
22. Недашковский Э.В., Сластилин В.Ю., Бобовник С.В. Искусственное питание при остром деструктивном панкреатите: Тез. докл. IV Междунар. конгр. — М., 2000. — С. 57.
22. Nedashkovsky E.V., Slastilin V.Yu., Bobovnik S.V. Artificial nutrition at acute destructive pancreatitis: Abst. rep. IV International conference. — М., 2000. — P. 57.
23. Паскарь С.В., Петров С.В., Сапегин А.А. Особенности парентерального питания при остром деструктивном панкреатите: Тез. докл. IX Междунар. конгр. «Парентеральное и энтеральное питание». — М., 2005. — С. 62.
23. Paskar S.V., Petrov S.V., Sapegin A.A. Features of parenteral nutrition at acute destructive pancreatitis: Abstr. rep. IX International conference «Parenteral and enteric feeding». — М., 2005. — P. 62.
24. Персов М.Ю. Энтеральная нутритивная зондовая поддержка в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 150 с.
24. Persov M.Yu. Enteral tube nutritional support in complex treatment of acute destructive pancreatitis: MD degree thesis. — М., 2007. — 150 p.
25. Песикин И.Н. Клинические аспекты нутритивной поддержки при остром деструктивном панкреатите: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 130 с.
25. Pesikin I.N. Clinical aspects of nutritional support at acute destructive pancreatitis: MD degree thesis. — М., 2004. — 130 p.
26. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш. и др. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. — М., 2002. — С. 319.
26. Popova T.S., Shestopalov A.Ye., Tamazashvili T.S. et al. Nutritional support of critical patients. — М., 2002. — P. 319.
27. Пугаев А.В. Тактика лечения острого панкреатита: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989. — 460 с.
27. Pugayev A.V. Approach to treatment of acute pancreatitis: PhD degree thesis. — М., 1989. — 460 p.
28. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. — М., 2007. — С. 23–37.
28. Pugayev A.V., Achkasov Ye.Ye. Acute pancreatitis. — М., 2007. — P. 23–37.
29. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филлимонов М.И., Бурневич С.З. Комплексное лечение больных с панкреонекрозом // Анналы хирургии. — 1999. — № 1. — С. 18–22.
29. Savelyev V.S., Gelfand B.R., Filimonov M.I., Burnevich S.Z. Complex treatment of pancreatonecrosis // Annaly khirurgii. — 1999. — N 1. — P. 18–22.
30. Федорко Н.А. Энтеральное зондовое питание в комплексе лечения больных острым панкреатитом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988. — 251 с.
30. Fedorko N.A. Enteral tube nutrition in complex of treatment of patients with acute pancreatitis: MD degree thesis. — М., 1988. — 251 p.
31. Хорошилов И.Е. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию. — СПб, 2006. — 342 с.
31. Khoroshilov I.Ye. Parenteral and enteric nutrition: manual. — SPb, 2006. — 342 p.
32. Casas M., Mora J., Fort E. et al. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2007. — N 5. — P. 264–269.
32. Cavallini G., Frulloni L. Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the never-ending story // Dig. Liver Dis. — 2001. — Vol. 33, N 2. — P. 192–201.
34. Curtis C.S., Kudsk K.A. Nutrition support in pancreatitis // Surg. Clin. North Am. — 2007. — N 6. — P. 1403–1415.
35. Gianotti L., Meier R., Lobo D.N. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas // Clin. Nutrition. — 2009. — N 4. — P. 428–435.
36. Ioannidis O., Laurentieva A., Botsios D. Nutrition support in acute pancreatitis // JOP — 2008. — N 4. — P. 375–390.
37. Kumar A. et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — N 5. — P. 431–434.
38. Mangiante G. et al. Artificial nutrition in severe acute pancreatitis: an evolving concept // Chir. Ital. — 2007. — N 1. — P. 75–81.
39. Marik P.E. What is the best way to feed patients with pancreatitis? // Curr. Opin. Crit. Care. — 2009. — N 2. — P. 131–138.
40. Meier R.F., Beglinger C. Nutrition in pancreatic diseases // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2006. — N 3. — P. 507–529.
41. Meier R., Ockenga J., Pertkiewicz M. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas // Clin. Nutrition. — 2006. — N 2. — P. 275–284.
42. Mossner J., Teich N. Nutrition in acute pancreatitis // Z. Gastroenterol. — 2008. — N 8. — P. 784–789.
43. Olah A., Romics L.Jr. Early enteral nutrition in acute pancreatitis-benefits and limitations // Langenbecks Arch. Surg. — 2008. — N 3. — P. 261–269.
44. Petrov M.S., Loveday B.P., Pylypchuk R.D. et al. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis // Br. J. Surgery. — 2009. — N 11. — P. 1243–1252.
45. Piciocchi M., Merola E., Marignani M. et al. Nasogastric or nasointestinal feeding in severe acute pancreatitis // World J. Gastroenterol. — 2010. — N 8. — P. 3692–3696.

УДК 616.33/342-002.44-005.1-085.273.5

Возможности медикаментозного гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях: состояние проблемы и реальные перспективы

А.А. Щеголев, О.А. Аль Сабунчи, С.А. Валетов,
А.В. Павлычев, Е.А. Ключева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Pharmaceutical hemostasis at peptic ulcer bleeding: state-of-the-art and perspectives

A.A. Schegolev, O.A. Al Sabunchi, S.A. Valetov, A.V. Pavlychev, Ye.A. Klochneva

Pirogov Russian National Research Medical University

Цель исследования. Изучение эффективности применения парентеральной формы блокаторов протонной помпы у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями.

Материал и методы. В исследование был включен 71 пациент. Больные первой группы (30) получали в качестве антисекреторной терапии парентеральную форму омепразола, второй группы (41) – таблетированную форму препарата.

Результаты. В первой группе рецидивов кровотечения и летальных исходов зафиксировано не было, во второй группе у 4 (10%) больных возник рецидив кровотечения, что позволяет судить о большей эффективности медикаментозного гемостаза с применением парентеральной формы блокаторов протонной помпы в составе комплексной терапии.

Выводы. Применение Омеза, лиофилизата для приготовления раствора для проведения инфузий, позволяет улучшить результаты лечения пациентов исследуемой группы, снижает риск рецидива геморрагии и, как следствие, уменьшает количество летальных исходов и экстренных операций.

Ключевые слова: язва, кровотечение, гемостаз, блокаторы протонной помпы.

Aim of investigation. To study efficacy of parenteral proton pump inhibitors in patients with ulcerative gastroduodenal bleeding.

Material and methods. Overall 71 patients were included in original study. Patients of the first group ($n=30$) received antisecretory treatment by parenteral omeprazole, the second group ($n=41$) — tablet form of the same preparation.

Results. In the first group no relapses of bleeding or mortality was detected, in the second group in 4 (10%) patients there was relapse of bleeding, that allows to assume higher efficacy of therapeutic hemostasis by the parenteral form of proton pump inhibitors within complex therapy.

Conclusions. Application of Omez, lyophilizate for infusions, allows to improve treatment results in patients of the main group, reduces risk of hemorrhage relapse and, therefore mortality and urgent surgery rates.

Key words: ulcer, bleeding, hemostasis, proton pump inhibitors.

Щеголев Александр Андреевич – РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра хирургических болезней № 2 педиатрического факультета

Schegolev Alexander A. – Pirogov Russian National Research Medical University, chair of surgical diseases N 2, pediatric faculty

Аль Сабунчи Омар Абдул Маджид – РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра хирургических болезней № 2 педиатрического факультета. Контактная информация: omar_al-sabunchi@mail.ru; 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1

Al Sabunchi Omar Abdul Madzhid – Pirogov Russian National Research Medical University, chair of surgical diseases N 2, pediatric faculty. Contact information: omar_al-sabunchi@mail.ru; 105058, Moscow, Fortunatovskaya street, 1

В настоящее время язвенная болезнь остается самой распространенной болезнью органов пищеварения [1]. Цикличность и рецидивирующий характер язвенной болезни закономерным образом приводят к развитию различных осложнений, наиболее грозными из которых являются перфорация и кровотечение. Известно, что гастродуоденальные язвы осложняются кровотечением у 16,6–18,2% пациентов [4, 9], причем количество больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением (ЯГДК) постоянно растет.

На протяжении многих лет общая летальность при ЯГДК не имеет отчетливой тенденции к снижению и достигает 10–14% [3], возрастая при рецидивах геморрагии до 30 – 40% [12]. Уровень послеоперационной летальности составляет от 5,8 до 35%, также резко возрастая до 30–75% при развитии рецидива кровотечения [8, 11].

Основным условием успешного консервативного лечения при кровотечениях, протекающих на фоне кислотозависимых заболеваний, является проведение адекватной антисекреторной терапии. Гемостатический эффект препаратов, снижающих уровень желудочной кислотопродукции, обусловлен устранением факторов кислотно-пептической агрессии в желудке, которые, с одной стороны, способствуют лизису тромба, а с другой – прогрессированию некробиотических процессов в язве. Подавлению кислотопродуцирующей функции желудка с целью стабилизации значений интрагастрального pH выше 6,0 посвящено большое количество научных исследований [14, 15].

Известно, что среди существующих сегодня антисекреторных средств наиболее значимыми являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эффективность и преимущества омепразола и других ИПП перед блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов были доказаны при анализе данных сотен тысяч пациентов во многих рандомизированных исследованиях с высоким уровнем достоверности [13, 14].

Клинические последствия продолжающегося кровотечения связаны с угрозой жизни и требуют немедленного проведения интенсивной терапии. Обязательная лечебная программа при остром гастродуоденальном кровотечении традиционно включает: поддержание гемодинамической стабильности и восполнение объема циркулирующей крови, проведение гемостатической терапии и непосредственное воздействие на источник кровотечения во время эндоскопии (диатермокоагуляция, аргоноплазменная коагуляция, обкалывание язвы).

Предполагается, что парентеральные формы ИПП намного эффективнее блокируют как стимулированную, так и базальную секрецию соляной кислоты, а также оказывают гораздо более продолжительное действие без развития толерантности. Известно, что однократная инъекция 80 мг омепразола или пантопразола почти полностью

устраняет кислотную секрецию уже через 30 мин, эффект при этом продолжается в среднем 16 ч. Чтобы поддерживать ахлоргидрию, а это обязательно для надежной профилактики рецидива кровотечения, можно использовать также постоянное внутривенное введение ИПП, затем терапия может быть продолжена пероральным путем [15, 18].

Мета-анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований показал, что эффективность ИПП при ЯГДК достоверно превышает таковую у H_2 -блокаторов. Так, персистенция кровотечения или рецидив наблюдались в 7 и 13% случаев соответственно, разница в эффективности профилактики рецидива у больных с высоким риском его развития (Форрест Ia, Ib и IIa) составила 13 и 35%, а у больных, которым не проводилась эндоскопическая терапия, – 4 и 12% соответственно [13, 14, 20].

Хотя внутривенное введение ингибиторов протонной помпы представляет многообещающую дополнительную к эндоскопическому вмешательству терапию, требуются дополнительные исследования для выделения групп пациентов, у которых использование парентеральных форм ИПП дало бы максимальный результат. Препарат Омез представляет собой белого или почти белого цвета лиофилизированную массу для приготовления растворов для инфузий, содержащую H^+K^+ -АТФазу, блокирующую образование соляной кислоты в париетальных клетках желудка. Настоящее исследование направлено на оценку эффективности и безопасности применения данного препарата у больных с желудочно-кишечными кровотечениями язвенной этиологии.

Материал и методы исследования

В исследование включена группа пациентов ($n=71$) с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, находившихся на лечении в клинике хирургических болезней № 2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (городская клиническая больница № 36 г. Москвы). Возраст больных согласно критериям включения варьировал от 21 года до 70 лет (средний $46,35 \pm 3,21$ года); мужчин было 55, женщин – 16.

Источником кровотечения у 47 (66,19%) пациентов явилась язва желудка, у 22 (30,98%) – язва двенадцатиперстной кишки, двое (2,81%) имели сочетанную локализацию язвы.

На момент поступления у 18 больных степень тяжести кровопотери по А.И. Горбашко была расценена как тяжелая, у 33 – как средняя и у 20 – как легкая.

По степени угрозы рецидива кровотечения пациенты распределились следующим образом: высокая степень угрозы прогнозирована у 49 (69,73%), низкая – у 22 (30,98%).

В соответствии с принятой в клинике тактикой лечения при язвенных кровотечениях все больные

исследуемой группы подлежали консервативной терапии.

Критериями включения в настоящее исследование явились:

- пациенты обоего пола в возрасте 18–70 лет;
- наличие язвы в верхних отделах желудочно-кишечного тракта независимо от этиологической формы (впервые выявленная, острая, хроническая, НПВП-индуцированная, стресс-индуцированная);
- подтвержденное при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) продолжающееся или состоявшееся кровотечение со стигмами (Форрест Ia–IIb), диаметр эрозированного сосуда не более 2 мм;
- подписанное информированное согласие на проведение исследования.

Критериями исключения были:

- злокачественные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки;
- заболевания, вызванные нарушением свертывающей системы крови;
- гастродуоденальные кровотечения, связанные с инородными телами желудка и двенадцатиперстной кишки, сифилитическими и туберкулезными язвами желудка, гипертрофической гастропатией (болезнь Менетрие), телеангиэктазиями (болезнь Ослера–Рандю–Вебера);
- портальная гипертензия, осложненная варикозным расширением вен пищевода или желудка;
- аллергические реакции на омепразол в анамнезе;
- беременность и кормление грудью;
- хроническая почечная/печеночная недостаточность;
- терминальная стадия любого заболевания;
- пациенты, которые по любой причине самостоятельно не могут принимать решение об участии в исследовании или не могут соблюдать требования протокола;
- участие пациента в другом исследовании на момент предстоящего исследования.

В соответствии с поставленными задачами больные были разделены на две группы: *первую* (основную) составили пациенты ($n=30$), которые с первого дня исследования в качестве антисекреторной терапии получали препарат Омез лиофилизат, во *вторую* (контрольную) группу вошли больные ($n=41$), которым в качестве антисекреторной терапии назначали таблетированный препарат омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день. Все пациенты получали также максимально унифицированную терапию согласно стандартам оказания

Режим дозирования Омеза в зависимости от степени угрозы рецидива кровотечения по шкале И.И. Затевахи и А.А. Шеголева

Группа пациентов	Доза препарата	Способ введения	Продолжительность введения
С низким риском рецидива кровотечения	80 мг/сут	Внутривенно капельно	24–48 ч
С высоким риском рецидива кровотечения	120–160 мг/сут	Через инфузomat	72 ч

медицинской помощи больным с острым гастродуоденальным кровотечением, которая включала:

- восстановление объема циркулирующей крови – внутривенные инфузии солевых (изотонический раствор натрия хлорида) или коллоидных растворов;
- переливание эритроцитарной массы по показаниям;
- кислородотерапию по показаниям.

Режим дозирования Омеза у пациентов основной группы (см. таблицу) зависел от степени риска развития кровотечения, которая определялась в соответствии с принятой в клинике классификацией [6]. Какие-либо другие препараты, влияющие на уровень желудочной кислотопродукции, в обеих группах не назначались.

С третьих суток всем больным назначали тройную эрадикационную терапию по схеме: Омез 40 мг + амоксициллин 2000 мг + кларитромицин 1000 мг. Курс лечения 7 дней. Необходимо подчеркнуть, что обе группы не имели достоверных различий по полу, возрасту, локализации язв и тяжести кровопотери, что позволило отнести различия в полученных результатах исключительно к возможностям той или иной используемой лекарственной формы.

Оценка эффективности лечения проводилась на 10-е сутки от момента госпитализации пациента. Критериями служили:

- общая субъективная оценка – хороший эффект, удовлетворительный, неудовлетворительный;
- достижение состояния стабильного местного гемостаза на фоне применения Омеза в первые 72 ч от начала терапии по данным ЭГДС;
- частота наступления неблагоприятных событий (рецидив кровотечения, летальный исход, экстренная операция, количество гемотрансфузий);
- статистические показатели (средний койко-день пребывания в стационаре).

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе при экстренной ЭГДС продолжающееся кровотечение установлено у 7 больных, у всех выполнен эффективный эндоскопический гемостаз. В группе контроля продолжающееся кровотечение констатировано у 6 пациентов, у которых также выполнен эндоскопический гемостаз (оказался эффективным во всех случаях).

К моменту окончания исследования в первой группе на фоне проводимой терапии хороший клинический эффект отмечен у всех больных. Рецидивов кровотечения и летальных исходов не зафиксировано. При контрольной ЭГДС на 10-й день у 25 (81%) пациентов язвы зарубцевались, у остальных наблюдалась отчетливая положительная динамика. Средний койко-день составил 16,5. Побочных эффектов на фоне приема исследуемого препарата не выявлено. Гемотрансфузия потребовалась у 10 человек (33,33%).

Во второй группе у 4 (10%) больных возник рецидив кровотечения, у 3 из них его удалось остановить эндоскопически и только один пациент был экстренно оперирован. При контрольной ЭГДС на 10-й день у 32 (80%) человек язвы

зарубцевались, у остальных отмечена положительная динамика. Средний койко-день составил 19,5. Гемотрансфузия потребовалась у 18 больных (43,9%). Летальных исходов в данной группе отмечено также не было.

Выводы

Назначение препарата Омез, лиофилизата для инфузий, является эффективным методом лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии. Применение Омеза позволило избежать рецидивов кровотечения, летальных исходов и экстренных операций у всех пациентов исследуемой группы. Каких-либо побочных эффектов не отмечено.

Список литературы

1. Бугверов А.О., Лапина Т.Л., Охлбыстин А.В. и др. Алгоритмы диагностики и лечения гастроэнтерологических заболеваний: Пособие для врачей. – М., 2004.
1. Buyeverov A.O., Lapina T.L., Okhlobystin A.V. et al. Algorithms of diagnostics and treatment of gastroenterological diseases: Manual for physicians. – M., 2004.
2. Гостышев В.К., Евсеев М.А. Острые гастродуоденальные кровотечения: стратегическая концепция к лечебной тактике. – М.: Медицина, Анта-Эко, 2005. – С. 352.
2. Gostischev V.K., Yevseev M.A. Acute gastroduodenal bleeding: strategic concept in medical tactics. – M.: Medicine, Anta-Eko, 2005. – P. 352.
3. Гостышев В.К., Евсеев М.А. Проблема выбора метода лечения при острых гастродуоденальных кровотечениях // Хирургия. – 2007. – № 7. – С. 7–10.
3. Gostishchev V.K., Yevseev M.A. Choice of treatment method at acute gastroduodenal ulcerous bleedings. Khirurgiya. – 2007. – N 7. – P. 7–10.
4. Григорьев С.Г., Кorygtsev В.К. Хирургическая тактика при язвенных дуоденальных кровотечениях // Хирургия. – 1999. – № 6. – С. 10–14.
4. Grigor'ev S.G., Korygtsev V.K. Surgical approach at ulcerative duodenal bleeding // Khirurgiya. – 1999. – N 6. – P. 10–14.
5. Гринберг А.А., Затевахин И.И., Шеголев А.А. Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. – М.: Медицина, 1996. – С. 149.
5. Grinberg A.A., Zatevakhin I.I., Shegolev A.A. Surgical approach at gastroduodenal ulcer bleeding. – M.: Medicine, 1996. – P. 149.
6. Затевахин И.И., Шеголев А.А., Титков Б.Е., Аль Сабунчи О.А. Язвенные гастродуоденальные кровотечения: состояние проблемы и реальные перспективы // Рус. мед. журн. – 1998. – С. 3.
6. Zatevakhin I.I., Shegolev A.A., Titkov B.E., Al Sabunchi O.A. Gastroduodenal ulcer bleeding: state-of-the-art and real perspectives // Rus. med. zhurn. – 1998. – P. 3.
7. Кузьмин-Крутецкий М.И., Артемов В.В., Стяжкин Е.Н. Анализ применения первого отечественного аргонплазменного коагулятора в лечении желудочно-кишечных кровотечений: Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы неотложной эндоскопии». Санкт-Петербург, 14 декабря 2001.
7. Kuzmin-Krutetsky M.I., Artemov V.V., Styzhkin Ye.N. Analysis of the first Russian argon plasma laser coagulator application in gastro-intestinal bleeding treatment: Proceedings of scientific and practical conference «Topical questions of urgent endoscopy». Saint Petersburg, December, 14, 2001.
8. Луцевич Э.В., Белов И.Н., Праздников Э.Н. Диагностика и лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. 50 лекций по хирургии / Под ред. В.С. Савельева. – М., Медиа Медика, 2003. – С. 258–261.
8. Lutsevich Ye.V., Belov I.N., Prazdnikov Ye.N. Diagnostics and treatment of gastroduodenal ulcer
- bleeding. 50 lectures in surgery / ed.: V.S. Savelyev. – M., Media Medica, 2003. – P. 258–261.
9. Назаров В.Е. Индивидуализация комплексного лечения хирургических осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2002. – 40 с.
9. Nazarov V.Ye. Individualization of complex treatment of surgical complications of duodenal peptic ulcer: Author's abstract. PhD degree thesis. – Spb, 2002. – 40 p.
10. Панцырев Ю.М., Федоров Е.Д. Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений. // Протокол 2494-го заседания хирургического общества Москвы и Московской области от 01.06.2000 // Хирургия. – 2001. – № 5. – С. 69–70.
10. Pansyrev Yu.M., Fedorov Ye.D. Diagnostics and treatment of gastro-intestinal bleeding // Protocol of the 2494 session of surgical society of Moscow city and Moscow region, 01.06.2000 // Khirurgiya. – 2001. – N 5. – P. 69–70.
11. Сеидов В.Д., Алекберзаде А.В., Назиев Э.Дж. Значение некоторых апудоцитов в прогнозировании осложнения язвенной болезни желудка кровотечением // Хирургия. – 2002. – № 3. – С. 36–37.
11. Seidov V.D., Alekberzade A.V., Nagiyev Ye.D. Value of selected APUD-cells in prediction of stomach peptic ulcer bleeding // Khirurgiya. – 2002. – N 3. – P. 36–37.
12. Шапкин Ю.Г., Капралов С.В., Матвеева Е.Н. и др. Активная тактика в лечении кровоточащей язвы // Хирургия. – 2004. – № 9. – С. 29–31.
12. Shapkin Yu.G., Kapralov S.V., Matveyeva Ye.N. et al. Active tactics in treatment of bleeding ulcer // Khirurgiya. – 2004. – N 9. – P. 29–31.
13. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage: implications of randomized trials. N Engl J Med 1985; 313:660–6.
14. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJS, et al. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial. BMJ 1992; 304:143–7.
15. Geus WP. Are there indications for intravenous acid inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? Scand J Gastroenterol Suppl 2000; 232:10–20.
16. Gevers AM, de Goede E, Simoens M, et al. A randomized trial comparing injection therapy with hem clip and with injection combined with hem clip for bleeding ulcer. Gastrointest Endosc 2002; 44 (4):466–9.
17. Hsu PI, Lin XZ, Chan SH, et al. Bleeding peptic ulcer – risk factors for rebleeding and sequential in endoscopic findings. Gut 1994; 35 (6):746–9.
18. Panos MZ, Walt RP. Current management of bleeding peptic ulcer. A review. Drugs 1993; 46 (2):269–80.
19. Swain CP. Gastrointestinal haemorrhage. Clin Gastroenterol 2000; 14 (3): 375–515.
20. Walt RP, Cottrell J, Mann SG, et al. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. Lancet 1992; 340:1058–62.

УДК 616.35-006.6-033.2:611.36

Современные методы лечения больных с метастазами колоректального рака в печень

Е.Н. Гребенкин, В.Д. Чхиквадзе, У.С. Станоевич,
Е.И. Дехисси

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Modern treatment methods of patients with liver metastases of colorectal cancer

Ye.N. Grebenkin, V.D. Chhikvadze, U.S. Stanoyevich, Ye.I. Dekhissi

Federal state-funded institution «Russian scientific center of roentgenoradiology»
Ministry of healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Оценивалась эффективность современных методов лечения метастазов колоректального рака в печень.

Материал и методы. В исследование были включены 117 больных с изолированным метастатическим поражением печени. Изучалась эффективность резекции печени, радиочастотной абляции (РЧА), системной и регионарной внутриартериальной химиотерапии (ХИПА).

Результаты. Пятилетняя общая выживаемость при резекциях печени составила 33,3%, безрецидивная – 22,2%, при выполнении РЧА – 16,2 и 13,5% соответственно.

ХИПА позволяет получить большее число положительных ответов, не увеличивая риск генерализации процесса, но не улучшает показатели отдаленной выживаемости по сравнению с системной химиотерапией.

Выводы. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим достичь 33% 5-летней выживаемости, является выполнение резекции печени.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, резекция печени, радиочастотная абляция, регионарная внутриартериальная химиотерапия.

Aim of investigation. Efficacy of the modern methods of treatment of liver metastases of colorectal cancer was estimated.

Material and methods. Overall 117 patients have been included in the study with isolated metastatic liver involvement. Efficacy of liver resection, radio-frequency ablation (RFA), systemic and intra-arterial hepatic chemotherapy (IAHC) was studied.

Results. The five-years general survival rate at liver resection was 33,3%, relapse-free – 22,2%, at RFA – 16,2 and 13,5% respectively.

IAHC allows to achieve higher rate of positive response, not increasing risk of generalization of process, but does not improve scores of remote survival rate in comparison to systemic chemotherapy.

Conclusions. The most effective treatment method, allowing to achieve 33% of 5-year survival, is liver resection.

Key words: colorectal cancer, metastases, resection of the liver, radio-frequency ablation, regional end-arterial chemotherapy.

Гребенкин Егор Николаевич – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Контактная информация: genbytu@mail.ru; 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
Grebenkin Yegor N. – MD of Federal state-funded institution «Russian scientific center of roentgenoradiology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: genbytu@mail.ru; 117997, Moscow, Profsoyuznaya street, 86

Чхиквадзе Владимир Давидович – доктор медицинских наук профессор, главный научный сотрудник лаборатории торакальной и абдоминальной хирургии ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Контактная информация: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Chhikvadze Vladimir D. – MD, PhD, professor, main research associate of the chest and abdominal surgery laboratory, Federal state-funded institution «Russian scientific center of roentgenoradiology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: 117997, Moscow, Profsoyuznaya street, 86

Рак толстой кишки является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. До одного миллиона человек в мире и более 50 тысяч в России ежегодно заболевают колоректальным раком (КРР) [2, 4]. У 25–30% таких больных имеются синхронные метастазы в печень и еще у 30–40% метастазы появляются в течение 3 лет после лечения первично не распространенного КРР [1, 8, 9, 17]. Печень остается единственным пораженным органом в 75% случаев [9].

В последнее десятилетие подходы к лечению метастазов КРР значительно изменились. «Золотым стандартом», позволяющим достичь в 30–60% случаев 5-летней выживаемости, в настоящее время является комбинированное лечение с выполнением резекции печени [3, 6, 11, 14, 16, 20, 21].

Согласно последним рекомендациям, резекция печени может быть выполнена если:

- есть возможность выполнения резекции R0;
- есть возможность сохранения 2 смежных сегментов с адекватным кровоснабжением и оттоком желчи;

– остаток печени соответствует критериям безопасности [7], это индивидуальный показатель, который при здоровой печени составляет 20–30% ее паренхимы [23].

Основным критерием радикальности резекции является отсутствие микроскопически выявляемых клеток опухоли в крае резекции, а не «правило 1 см», которое действовало ранее [15, 18].

Расширение показаний позволяет увеличить долю больных с метастазами КРР в печень, подлежащими резекции, однако все равно не позволяет увеличить резектабельность более 20–30% [5, 21].

Для повышения резектабельности метастазов печени были предложены следующие методы: проведение неоадьювантной химиотерапии, в том числе регионарной внутриартериальной (ХИПА), эмболизация ветвей портальной вены, применение методов локальной деструкции, двухступенчатые резекции [10, 24]. При невозможности резекции больным показано выполнение радиочастотной абляции (РЧА), результаты которой при небольших размерах очагов приближаются к результатам при выполнении резекций печени [12, 13, 19, 22]. В случае невозможности применения инвазивных методов лечения назначается лекарственная терапия с применением современных химио- и таргетных препаратов.

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности существующих методов лечения метастазов КРР в печень.

Материал и методы исследования

В исследование включены 117 пациентов с метастазами КРР в печень, проходивших лечение

в РНЦРР в 2002–2012 гг., у всех проводилось оперативное удаление первичной опухоли.

Первую группу – группу хирургического лечения – составили 27 больных, которым было выполнено 28 резекций печени (у 1 пациентки резекция выполнялась в 2 этапа).

Во вторую группу ($n=37$) вошли больные, которым выполнялось от 1 до 7 процедур РЧА, в среднем $1,8 \pm 0,4$ процедуры на одного пациента. Повторные сеансы РЧА осуществлялись при невозможности обработать все метастатические очаги за один сеанс, а также в случае прогрессирования заболевания.

Внутриартериальную химиотерапию получали 49 пациентов, которым было проведено 153 процедуры ХИПА (в среднем $2,9 \pm 1,02$ процедуры на одного больного). У 45 человек ХИПА заканчивалась выполнением масляной химиоэмболизации. 28 пациентов, прошедших курс регионарной и системной химиотерапии без РЧА или резекции печени, были выделены в группу сочетанной химиотерапии.

Системную химиотерапию на одном из этапов лечения получали все участники исследования. Применялись режимы FOLFOX 6 и 7, FOLFIRI, Мейо. У 25 пациентов была проведена только системная химиотерапия – эти лица выделены в отдельную группу.

Результаты исследования и их обсуждение

После 28 резекций печени в послеоперационном периоде умер 1 больной (3,6%). У 2 пациентов (7,1%) сформировались подпеченочные абсцессы, успешно излеченные дренированием под УЗ-контролем.

При анализе отдаленной общей и безрецидивной выживаемости больных из группы хирургического лечения получены следующие результаты: (табл. 1 и 2).

У большинства больных прогрессирование заболевания отмечалось в течение первых 5 лет наблюдения, основной пик приходился на срок 18–48 мес. После 5 лет случаев прогрессирования не зарегистрировано (максимальный срок наблюдения 113 мес).

У 37 пациентов с РЧА значимых осложнений не выявлено. Болевой синдром, требующий назначения наркотических анальгетиков, отмечался у 9 больных. Пик болевого синдрома приходился на первые сутки после абляции, в дальнейшем (в течение 2–3 дней после сеанса РЧА) интенсивность болевого синдрома уменьшалась. В 2 случаях послеоперационный период осложнился формированием абсцессов печени в зоне абляции. Необходимости в выполнении открытого дренирования не было, осложнение благополучно разрешилось после пункционного дренирования под контролем УЗИ.

Таблица 1

Показатели безрецидивной выживаемости в группе хирургического лечения

Погодовая безрецидивная выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес	СПЖ до наступления рецидива, мес
1 год	2 года	3 года	5 лет		
88,9	44,5	37,0	22,2	23	36,0±5,3

СПЖ – средняя продолжительность жизни.

Таблица 2

Показатели общей выживаемости в группе хирургического лечения

Погодовая общая выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес	СПЖ, мес
1 год	2 года	3 года	5 лет		
96,3	74,0	52,6	33,3	46,1	43,5

Таблица 3

Показатели отдаленной выживаемости в группе РЧА

Погодовая общая выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес	СПЖ, мес
1 год	2 года	3 года	5 лет		
97,3	56,8	32,4	16,2	27	35,3±3,7

Таблица 4

Показатели безрецидивной выживаемости в группе РЧА

Погодовая безрецидивная выживаемость, %				Медиана безрецидивной выживаемости, мес	СПЖ до наступления рецидива, мес
1 год	2 года	3 года	5 лет		
56,8	32,4	27,0	13,5	16	29,9±4,3

При анализе показателей отдаленной выживаемости получены следующие результаты: (табл. 3 и 4).

Преимущественная смертность наблюдалась в промежутке от 12 до 36 мес (1–3 года). После 5 лет наблюдения ее показатели, как и у больных в группе хирургического лечения, значительно снизились, т. е. основной риск смерти после выполнения РЧА сохраняется на протяжении первых 3 лет наблюдения.

Стоит отметить, что в большинстве случаев прогрессирование заболевания наблюдалось в первые 2 года, после 40 мес его не отмечалось.

В нашем исследовании определена роль таких прогностических факторов, как размер и количество очагов печени. При анализе влияния количества очагов на показатели общей выживаемости больные были разделены на 4 группы. В первую группу вошли пациенты с солитарными очагами, во вторую – с единичными очагами (2–3), третью группу составили больные с 4–5 очагами печени, четвертую – с 6 и более очагами (табл. 5).

Как видно из приведенной таблицы, больные с единичными очагами печени жили даже дольше, чем больные с солитарными очагами, однако при попарном сравнении разница не достоверна ($p=0,7$). Наихудший прогноз определялся в группе с 6 и более очагами, медиана выживаемости в данной группе была сравнима с результатами в группе химиотерапевтического лечения.

Показатели выживаемости при наличии 4–5 очагов достоверно отличались от результатов в группе с 2–3 очагами ($p=0,04$), разница с первой группой недостоверна ($p=0,06$).

Для анализа влияния размеров наибольшего очага на прогноз течения заболевания больные были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты с очагами печени до 3 см, во вторую – размером 3–5 см, в третью – более 5 см (табл. 6.)

Изучавшиеся показатели прогноза в группе больных с очагами до 3 см и 3–5 см достоверно не различались ($p=0,6$), медиана выживаемости была сопоставима с результатами в группе хирургического лечения, хотя 5-летняя выживаемость была ниже (25,0 и 16,7% соответственно). Показатели в группе с очагами размером более 5 см были существенно хуже, выживаемость достоверно различалась с первой и второй группой ($p=0,01$ и $0,02$ соответственно), три года не прожил ни один пациент, медиана выживаемости сопоставима с результатами в группе химиотерапевтического лечения.

Таким образом, из полученных данных можно сделать вывод, что влияние на прогноз оказывают оба фактора (количество и размер очагов). Наихудший прогноз, сравнимый с группой химиотерапевтического лечения, наблюдается при наличии 6 и более очагов печени, а также при их размерах более 5 см.

Таблица 5

Зависимость выживаемости в группе РЧА от количества очагов печени

Количество очагов	<i>n</i>	3-летняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес	<i>p</i>
Солитарный	9	44,5	29	0,01
2–3	7	57,1	38	
4–5	11	27,3	25	
6 и более	10	10	19	

Таблица 6

Зависимость выживаемости в группе РЧА от размера наибольшего очага

Размер очага, см	<i>n</i>	3-летняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес	<i>p</i>
До 3	12	58,3	38	0,01
3–5	13	41,7	33	
Более 5	12	0	18	

Таблица 7

Сравнение показателей выживаемости в группах с резекцией печени и РЧА

Группа	<i>n</i>	Погодовая выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес	<i>p</i>
		1 год	2 года	3 года	5 лет		
Резекция печени	27	96,3	74,0	52,6	33,3	40,1	0,01
РЧА	37	97,3	56,8	32,4	16,2	28,0	

Таблица 8

Сравнение частоты ответов на химиотерапию в группах с системным и регионарным введением препаратов

Ответ	ХИПА		Системная ПХТ	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Частичный	22	44,9	14	27,5
Стабилизация	17	34,7	14	27,5
Внутрипеченочное прогрессирование	6	12,2	19	37,2
Внепеченочное прогрессирование	4	8,2	4	7,8
Всего ...	49	100,0	51	100,0

В исследовании сравнивалась выживаемость больных в группе с резекциями печени и РЧА (табл. 7).

Как видно из представленных материалов, пациенты в группе с резекциями жили дольше, чем в группе с РЧА, 5 летняя выживаемость составила 33,3 и 16,2% соответственно, разница достоверна ($p=0,01$).

Помимо результатов хирургического лечения и РЧА, оценивалась роль ХИПА и системной *полихимиотерапии* (ПХТ) в лечении рассматриваемой категории больных. Оценка частоты ответов на регионарную и системную химиотерапию проводилась при помощи шкалы RECIST по данным контрольного обследования после каждых двух курсов химиотерапии.

Выделены 2 группы пациентов: первая ($n=49$) – получавшие ХИПА, вторая ($n=51$) – получавшие системную ПХТ, сравнивались ответы на первую линию химиотерапии (табл. 8).

Специфических для ХИПА побочных эффектов (химический холецистит, гастрит, дуоденит, скле-

ротические изменения желчевыводящих путей, кровотечения) в исследовании не отмечено.

Ни в одной группе полных ответов на химиотерапию получено не было. Частичный ответ значительно чаще обнаруживался в группе ХИПА, стабилизация процесса несколько чаще наблюдалась у больных той же группы. Внутрипеченочное прогрессирование намного чаще отмечалось в группе с системной химиотерапией, частота внепеченочного прогрессирования в группах системной и регионарной химиотерапии не различалась.

Максимальное время наблюдения в группе сочетанной химиотерапии составило 25 мес, в группе системной химиотерапии – 30 мес, медиана выживаемости была соответственно 20,3 и 17,6 мес, однако разница в показателях выживаемости между группами недостоверна (табл. 9).

Выводы

Резекция печени в качестве одного из этапов комбинированной терапии является эффективным

Таблица 9

Показатели выживаемости в группе больных с системной и регионарной химиотерапией

Группа	Общая выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес	p
	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес		
Сочетанная ПХТ	100,0	59,3	7,4	0	20,3	0,3
Системная ПХТ	88,0	44,0	12,0	4,0	17,6	

методом лечения больных с метастазами колоректального рака в печень, позволяющим достичь высоких показателей отдаленной выживаемости (по материалам нашего исследования 5-летняя выживаемость 33,3%).

Выполнение РЧА дает возможность добиться результатов, существенно превышающих таковые в группе химиотерапевтического лечения (3-летняя выживаемость 32,4%, 5-летняя 16,2%). Несмотря на это, показатели выживаемости в группе РЧА заметно хуже, чем в группе с резекциями печени.

На эффективность РЧА оказывают влияние такие факторы, как количество очагов печени и размер наибольшего очага. Наихудший прогноз, сравнимый с прогнозом при химиотерапевтическом лечении, наблюдается при наличии 6 и более очагов в печени, а также при размере наибольшего очага свыше 5 см.

Регионарная химиотерапия позволяет получить большее число положительных ответов, не увеличивая риск генерализации процесса, однако при этом не влияет на показатели отдаленной выживаемости по сравнению с группой системной химиотерапии.

Список литературы

1. Базин И.С., Гарин А.М., Жарков С.А. Рак толстой кишки – состояние проблемы // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 11. – С. 674–679.
1. Bazin I.S., Garin A.M., Zharkov S.A. Colorectal cancer – state-of-the-art // Rus. med. zhurn. – 2003. – Vol. 11, N 11. – P. 674–679.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. // Вестник ГУ РОНЦ им. Герцена. – 2007.
2. Davydov M.I., Aksel Ye.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2005 // Bulletin of the Gertsen Cancer Research Center. – 2007.
3. Патютко Ю.И., Пылев А.Л., Сагайдак И.В. и др. Современные подходы к лечению метастазов колоректального рака в печени // Вестн. хир. гастроэнтерол. – 2008. – № 4. – С. 14–28.
3. Patyutko Yu.I., Pylev A.L., Sagaydak I.V. et al. Modern approaches to treatment of liver metastases of colorectal cancer // Vestn. khir. gastroenterol. – 2008. – N 4. – P. 14–28.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОНИ им. Герцена. – 2011.
4. Oncologic aid to the population of Russia in 2010 / ed. V.I.Chissov, V.V.Starinsky, G.V.Petrova. – M.: Gertsen Moscow oncological research institute. – 2011.
5. Abdalla EK, Adam R, et al Improving Respectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. Ann Surg Oncol 2006; 13 (10):1271–80.
5. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004; 239:818–25.
7. Charnsangavej C. Selection for resection: preoperative imaging evaluation, Program of the AHPBA 2006 consensus conference. San Francisco, California, 2006, N 1.
8. Cohen A, Minsky B, Schilsky R. Cancer of the colon. In: Cancer. Principles & Practice of Oncology 1997; 32:971–1251.
9. Faivre J, Rat P, Jack D, et al. Epidemiologie des metastases hepatiques des cancer de colon. Paris Springer Verlag, 1992:5–7.
10. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. Ann Surg 2003; 237:208–17.
11. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer, analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230:309–18.
12. Kyung Ho Kim, Yong Sik Yoon, Chang Sik Yu, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. J Korean Surg Soc 2011; 81(1):25–34.
13. Mulier S, Ruers T, Jamart J, et al. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? An update. Dig Surg 2008; 25(6):445–60.
14. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. Cancer 1996; 77(7):1254–62.
15. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005; 241:715–24.
16. Petri A, Hohn J, Balogh A, et al. Surgical treatment of liver metastasis in colorectal cancer with simultaneous liver resection. Magy Onkol 2010; 54(2):125–8.
17. Poston GJ. Surgical strategies for colorectal liver metastases. Surg Oncol 2004; 13:125–36.
18. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 1995; 19:59–71.
19. Shigemasa Y, Shimizu T, Wakata K, et al. Radiofrequency (RF) ablation for liver metastases of colorectal cancer. Gan To Kagaku Ryoho 2010; 37(12):2291–3.
20. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. Br J Cancer 2006; 94, 982–99.
21. Tsoulfas G, Pramateftakis MG, Kanellos I. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. World J Gastrointest Oncol 2011; 3(1):1–9.
22. Van Tilborg AA, Meijerink MR, Sietses C, et al. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. Br J Radio 2011; 84 (1002):556–65.
23. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? Ann Surg 2004; 239:722–32.
24. Vladov N, Vasilevski I, Takorov I, et al. Rational surgical aggression in multimodal treatment of liver colorectal metastases. Hepatogastroenterology 2012; 59 (113):241–4.

УДК 616.361-006

Опухоль Клатскина

(Обзор литературы)

И.В. Маев¹, Д.Т. Дичева¹, Д.Н. Андреев¹, Т.В. Пенкина²¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии² ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России»

Klatskin tumor

(Review of literature)

I.V. Mayev¹, D.T. Dicheva¹, D.N. Andreyev¹, T.V. Penkina²¹ Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov» Ministry of Healthcare of the Russian Federation² Federal healthcare government agency «Main clinical hospital Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»

Цель обзора. Статья посвящена обзору накопленных литературных данных о редкой форме холангиокарциномы, локализованной в области бифуркации печеночных протоков и названной в честь Джеральда Клатскина.

Основные положения. Ведущим клиническим проявлением данного заболевания является обструктивная желтуха с отсутствием абдоминального болевого синдрома. Гистологическая картина представлена аденокарциномой ацинарного, тубулярного, трабекулярного, альвеолярного или папиллярного типа. Приведена классификация Bismuth-Corlette, позволяющая более точно дифференцировать локализацию поражения печеночных протоков;

The aim of review. Article reviews of cumulated literature data on the rare form of cholangiocarcinoma in bifurcation of hepatic ducts and named after Gerald Klatskin.

Key points. Obstructive jaundice at the absence of abdominal pain is leading clinical symptom of this disease. The histological pattern is represented by adenocarcinoma of acinar, tubular, trabecular, alveolar or papillary types. Bismuth-Corlette classification, that allows more precise differentiation of hepatic ducts lesion localization, is presented; diagnostic methods are discussed in details.

Conclusion. Difficulties of diagnosis and verification of Klatskin tumor determine a broad field for differential

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: proped@mail.ru

Mayev Igor V. – MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov». Contact information: proped@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. Контактная информация: di.di4eva@yandex.ru

Dicheva Diana T. – MD, lecturer of chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov». Contact information: di.di4eva@yandex.ru

Андреев Дмитрий Николаевич – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Пенкина Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, полковник внутренней службы, начальник 4-го терапевтического отделения ФКУЗ «ГКГ МВД России»

подробно рассмотрены методы диагностики данной патологии.

Заключение. Трудности распознавания и верификации опухоли Клатскина определяют широкое поле для дифференциальной диагностики. В силу нечастого распространения заболевание может представлять серьезную проблему в определении генеза холестатического синдрома.

Ключевые слова: холангиокарцинома, опухоль Клатскина, желтуха, холестаза.

diagnostics. By virtue of low frequency disease represents a serious problem in assessment of cholestatic syndrome origin.

Key words: cholangiocarcinoma, Klatskin tumor, jaundice, cholestasis.

В 1965 г. Джеральд Клатскин в American Journal of Medicine описал 13 наблюдений особой формы злокачественной опухоли желчных протоков, локализованной в области бифуркации печеночных протоков, впоследствии эта форма была названа его именем [12, 23].

По современным представлениям опухоль Клатскина — это небольшого размера злокачественное новообразование в области развилки печеночных протоков, характеризующаяся инфильтративным ростом по ходу желчного протока и через его стенку [1, 13, 23].

В среднем в мире диагностируется около 2000–3000 случаев холангиокарцином в год, при этом на опухоль Клатскина приходится около 67% [9, 13]. В общей структуре злокачественных новообразований *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) данная патология занимает 3% [13]. Средний возраст больных колеблется от 55 до 65 лет, несколько чаще опухоль Клатскина встречается у мужчин — 57–61% [1]. На аутопсии рак общего печеночного протока выявляют в 0,01% случаев [8].

К факторам риска развития опухоли Клатскина относят заболевания с аутоиммунным компонентом (первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, язвенный колит), кисты холедоха, гепатолитиаз, паразитарные инфекции (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*), а также ряд генетических заболеваний (синдром Кароли, дефицит α -1-антитрипсина, синдром Линча, синдром Ли-Фраумени) [1, 9, 13, 19, 23].

Трансформация тканевой структуры желчных протоков по злокачественному типу ассоциирована с рядом мутаций генома. На сегодняшний день описан широкий спектр мутаций протоонкогенов и генов-онкосупрессоров при новообразованиях желчевыводящей системы, приводящих к неконтрольной пролиферации, дедифференцировке, супрессии апоптоза и, как следствие, к злокачественной трансформации [9, 20, 23, 27]. Этот список включает мутации таких протоонкогенов, как: c-erb-b2, c-met, K-ras, c-myc, а также генов-супрессоров опухоли: p53 и bcl-2 [9, 19, 20, 23]. К сожалению, детальных данных о молекулярно-патогенетических аспектах формирования зло-

качественных новообразований желчевыводящей системы мало по сравнению с более распространенными опухолями ЖКТ.

Микроскопическая картина опухоли Клатскина представлена аденокарциномой ацинарного, тубулярного, трабекулярного, альвеолярного или папиллярного типа [1, 18, 19, 23]. Папиллярный тип встречается реже и характеризуется более высокой резектабельностью и более высокой выживаемостью больных [18]. В большинстве случаев эта опухоль сопровождается склерозированием, имеет хорошо развитую фиброзную строму [1, 18].

Ведущим клиническим проявлением заболевания является обструктивная желтуха с отсутствием болевого абдоминального синдрома, которая выявляется почти у всех пациентов [12, 13, 19, 23]. В работе В.А. Вишневого и соавт. анализируются результаты наблюдения 166 больных с опухолью Клатскина в возрасте от 16 до 84 лет. Среди обследованных преобладали мужчины — 58,4% старше 50 лет (69,3%). У большей части пациентов наблюдалась желтуха тяжелой степени (общий билирубин превышал 200 мкмоль/л). У больных отмечались следующие симптомы [1]:

- кожный зуд — 87%;
- холангит — 52,4% (гнойный абсцедирующий — 20%);
- потеря в массе тела — 20%;
- боли в эпигастрии и правом подреберье — 15,6%.

Вышеприведенные данные отечественных авторов о соотношении клинических проявлений опухоли Клатскина согласуются с данными иностранных специалистов [19, 23].

Стадии онкологического процесса устанавливаются согласно стандартизированной классификации TNM для опухолей желчных протоков с локализацией в области ворот печени (табл. 1 и 2) [9, 19, 23].

Для более точной дифференцировки локализации опухоли в печеночных протоках нередко используют классификацию Bismuth—Corlette (см. рисунок) [4, 6, 23]. В соответствии с данной классификацией различают следующие типы:

Таблица 1
TNM классификация холангиокарциномы с локализацией в области ворот печени [16]

Размеры и распространенность первичной опухоли (T)	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Карцинома <i>in situ</i>
T1	Опухоль ограничена желчным протоком с вовлечением в патологический процесс мышечного или фиброзного слоев
T2a	Опухоль распространяется за пределы стенки желчного протока на окружающую жировую ткань
T2b	Опухоль распространяется на прилежащую паренхиму печени
T3	Опухоль распространяется на унилатеральные ветви портальной вены или печеночной артерии
T4	Опухоль распространяется на: портальную вену или ее ветви билатерально, или на общую печеночную артерию, или билатерально на ветви желчного протока второго порядка, или унилатерально на ветви желчного протока второго порядка с вовлечением контралатеральных портальной вены или печеночной артерии
Степень поражения регионарных лимфатических узлов (N)	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (включая лимфатические узлы, расположенные вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и портальной вены)
N2	Метастазы в периаортальные, перикаваальные лимфоузлы, лимфоузлы верхней мезентериальной артерии и/или лимфоузлы чревной артерии
Наличие отдаленных метастазов (M)	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы

Таблица 2
Стадирование холангиокарциномы с локализацией в области ворот печени по критериям TNM классификации [16]

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T1-3	N1	M0
IVa	T4	N0-1	M0
IVb	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любая N	M1

I — опухоль общего печеночного протока без инфильтрации его бифуркации;

II — опухолевая инвазия в области бифуркации общего печеночного протока;

IIIa — преимущественная инвазия зоны бифуркации общего печеночного протока и правого печеночного протока;

IIIb — преимущественная инвазия зоны бифуркации общего печеночного протока и левого печеночного протока;

IV — опухолевое поражение обоих печеночных

протоков или мультифокальное распространение процесса.

Диагностика опухоли Клатскина включает оценку клинических проявлений заболевания, лабораторные методы исследования, УЗИ, *цветное доплеровское картирование* (ЦДК), *компьютерную томографию* (КТ) с внутривенным болюсным усилением, *магнитно-резонансную томографию* (МРТ), а также методики прямого контрастирования желчных протоков — *чрескожную чреспеченочную холангиографию* (ЧЧХС), *эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию* (ЭРХПГ) [1, 12, 13, 19].

В анализе крови выявляют нарушения, характерные для механической желтухи и синдрома холестаза (повышенный за счет прямого уровня билирубина, увеличенная активность щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, при этом данные показатели могут быть очень высокими) [1, 4, 8, 13, 23]. Изменения в системе гемостаза развиваются практически у всех больных с холангиокарциномами [1]. Наибольшей чувствительностью обладает онкомаркер СА-19-9, высокий уровень которого определяется в 80% случаев [1, 4, 19]. Уровень онкомаркера СЕА также может повышаться, но его чувствительность и специфичность более низкие [4]. В настоящее время изучаются перспективы применения в клинической практике новых онкомаркеров. В



Классификация холангиокарциномы в области ворот печени по Bismuth–Corlette [4, 6]

частности, муцин 5AC (MUC5AC) показывает обнадеживающие результаты с чувствительностью 71% и специфичностью 90% [4, 5].

По мнению В.А. Вишневого и соавт., обнаружение уровня блока желчеотведения является одним из ключевых пунктов в решении дальнейшей тактики лечения [1]. Однако опухоль Клатскина трудна для выявления и границы ее чаще определяются по вторичным признакам — изменениям желчных протоков выше опухолевой стриктуры [1, 19].

К числу главных неинвазивных методов визуализации относится УЗИ. Ультрасонографическими особенностями опухоли Клатскина являются: расширение внутрипеченочных желчных протоков, отсутствие визуализации участков протоковой системы ниже стриктуры, а также наличие спавшегося желчного пузыря [1, 2, 4, 22]. В случае визуализации опухоль определяется как образование в области ворот печени, в проекции слияния долевых печеночных протоков, имеет нечеткие, неровные контуры, неоднородную, преимущественно изо- или несколько гиперэхогенную структуру [1, 2, 22].

При проведении ЦДК в большинстве случаев не обнаруживаются сосуды внутри образования [2, 22]. Выявление экстравазальной компрессии печеночной артерии и признаков портальной внепеченочной гипертензии может быть связано с распространением процесса на печеночно-двенадцатиперстную связку [1].

При КТ определяются те же признаки, что и при УЗИ, а также такой неспецифический признак, как атрофия одной из долей печени и гипертрофия контралатеральной [1, 23]. Это явление наблюдается, когда опухоль препятствует оттоку желчи одной из долей печени в сочетании с инвазией в ипсилатеральную ветвь воротной вены, вызывая компенсаторную гипертрофию противоположной доли печени [1, 10]. Информативна КТ и для идентификации состояния регионарных лимфатических узлов [14].

Другим визуализационным методом диагностики опухоли Клатскина является МРТ. Она

обладает достаточно высокой информативностью, позволяя визуализировать опухолевый очаг, протоковую систему печени, сосудистые структуры, а также отдаленные метастазы [1, 4]. МРТ с одновременным применением МРХПГ дает возможность сгенерировать трехмерную реконструкцию билиарного дерева при довольно высокой информативности о состоянии желчевыводящих путей [21].

Инвазивные методы прямого контрастирования билиарного дерева, такие как ЧЧХГ и ЭРХПГ, можно отнести к наиболее значимым методам диагностики опухоли Клатскина. Оба метода способны предоставить информацию о наличии блока желчеотведения, его локализации и размерах [1, 4, 19, 23]. ЧЧХГ высокоинформативна в визуализации проксимального уровня обтурации желчных протоков, в то время как ЭРХПГ позволяет получить информацию, как правило, только о нижней границе обтурации [1]. Одним из преимуществ ЧЧХГ и ЭРХПГ является возможность непосредственного проведения биопсии для верификации диагноза. Недостатком является риск развития осложнений, таких как пост-ЭРХПГ панкреатит (4–10%), бактериобилия (30–100%), кровотечение, сепсис [4, 7, 11].

Стоит отметить, что, как и указывал Джеральд Клатскин в своей оригинальной статье, визуализационные методы исследования иногда сопряжены с такими находками, которые нередко препятствуют установлению правильного диагноза. В частности, он описывает деформацию стенки двенадцатиперстной кишки, которая заставляла подозревать новообразование головки поджелудочной железы [12].

Трудности распознавания и верификации опухоли Клатскина определяют широкое поле для дифференциальной диагностики, которая, в первую очередь, проводится с первичным склерозирующим холангитом, доброкачественными стриктурами желчных путей, синдромом Мирizzi, метастатическим поражением ворот печени, раком желчного пузыря и гепатоцеллюлярной карциномой [1].

Выбор метода лечения, как и дальнейший прогноз течения заболевания, в большинстве случаев зависит от резектабельности опухоли, стадии процесса на момент постановки диагноза и локализации поражения по классификации Bismuth–Corlette [1, 4, 13, 19, 23].

Сегодня единственный метод лечения способный обеспечить полное излечение от опухоли — это ее полное удаление [1, 3, 4, 13, 19, 23]. Как правило, операция заключается в резекции ворот

печени с право- или левосторонней гемигепатэктомией и регионарной лимфаденэктомией. По мнению ряда специалистов, подготовка к хирургическому вмешательству должна включать в себя разрешение синдрома холестаза (снижение уровня билирубина в сыворотке крови) [24]. Признаками нерезектабельности опухоли являются билобарное вовлечение воротной вены и печеночной артерии, обширная инвазия в обе доли печени и наличие отдаленных метастазов [4, 24, 26].

К методам паллиативной терапии относятся эндоскопическое чрескожное чреспеченочное дренирование и транспапиллярное дренирование с возможностью имплантации стента. По статистике в стентировании желчных протоков нуждаются от 50 до 90% пациентов [13]. Стентирование билиарного дерева позволяет устранить имеющуюся обструкцию и соответственно синдром холестаза, однако часто сопряжено с увеличением в перспективе риска развития холангита [13, 18, 23]. Транспапиллярное дренирование выполняется с использованием стента из синтетических (тефлон, полиуретан, полиэтилен) или металлического материалов и в целом имеет ряд преимуществ по сравнению с чрескожным чреспеченочным методом дренирования. К числу преимуществ относят меньшие показатели летальности и количества осложнений в сочетании с большей физиологичностью данного метода (желчь оттекает в кишечник).

Предоперационная и постоперационная химиотерапия с использованием цитостатиков (5-фторурацила, митомицина, метотрексата, доxorубина, цисплатина) не улучшает 5-летнюю выживаемость и качество жизни пациентов [25]. Химиотерапия в сочетании с методами лучевой терапии повышает выживаемость больных с неоперабельными опухолями до 10 мес.

Новые методы лечения, такие как фотодинамическая терапия и таргетная химиотерапия, являются перспективными направлениями, однако на сегодняшний день находятся в процессе изучения [13, 17, 23].

Неблагоприятный прогноз заболевания у пациентов с опухолью Клатскина, в первую очередь, определяется неспецифической и поздней симптоматикой, а также диагностическими трудностями, нередко возникающими на пути постановки правильного диагноза. Диагноз, как правило, устанавливается на поздних стадиях заболевания (III и IV) [4, 7, 15, 23]. При своевременном хирургическом лечении 5-летняя выживаемость наблюдается у 25–40% пациентов, а без оперативного вмешательства — всего у 5–10% больных [4, 16]. В большинстве случаев медленный рост и четкая локализация опухоли опосредуют смерть не в результате массивной инвазии или метастазирования, а в результате печеночной недостаточности и/или инфекции желчных путей на фоне сохраняющейся желчной обструкции [12].

Список литературы

1. Вишневский В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков (опухоль Клатскина) // Практическая онкология. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 126–134.
1. Vishnevsky V.A., Tarasyuk T.I. Diagnostics and surgical treatment of cancer of proximal parts of extrahepatic bile ducts (Klatskin tumor) // Practical oncology. — 2004. — Vol. 5, N 2. — P. 126–134.
2. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной и сосудистой хирургии / Под. ред. Кунцевич Г.И. — Минск, 1999. — 252 с.
2. Ultrasound diagnostics in abdominal and vascular surgery / ed.: Kuntsevich G.I. — Minsk, 1999. — 252 p.
3. Федоров В.Д., Вишневский В.А., Кубышкин В.А. и др. Хирургическое лечение рака общего печеночного протока // Кремельская мед. — 2000. — № 2. — С. 13–16.
3. Fedorov V.D., Vishnevsky V.A., Kubyshev V.A., et al. Surgical treatment of cancer of common hepatic duct // Kremlevskaya med. — 2000. — N 2. — P. 13–16.
4. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990–2009. World J Gastroenterol. 2009; 15 (34):4240–62.
5. Bamrunghon W, Prempracha N, Bunchu N, et al. A new mucin antibody/enzyme-linked lectin-sandwich assay of serum MUC5AC mucin for the diagnosis of cholangiocarcinoma. Cancer Lett. 2007; 247:301–8.
6. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet. 1975; 140:170–8.
7. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma — the influence of sampling time and hepatolithiasis. Hepatogastroenterology. 2002; 49:616–20.
8. Dawson JL, Heaton ND. Carcinoma of the biliary tree and gallbladder. Surgery Inter Edit. 2006; 17:84–8.
9. De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Biliary tract cancers. NEJM. 1999; 341 (18):1368–78.
10. Hann LE, Getrajdman GI, Brown KT, et al. Hepatic lobar atrophy: association with ipsilateral portal vein obstruction. AJR Am J Roentgenol. 1996; 167:1017–21.
11. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, et al. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. Arch Surg. 1999; 134:261–6.
12. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic ducts at its bifurcation within the porta hepatis. Am J Med, 1965; 38:241–56.
13. Kuang D, Wang G. Hilar cholangiocarcinoma: Pathology and tumor biology. Front Med China 2010; 4:371–7.
14. Lee HY, Kim SH, Lee JM, et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. Radiology. 2006; 239:113–21.
15. Mihalache F, Tantau M, Diaconu B, et al. M. Survival and quality of life of cholangiocarcinoma patients: a prospective study over a 4 year period. J Gastrointest Liver Dis 2010; 9:285–90.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers. V 1.2011. 1. National Comprehensive Cancer Network.

17. *Ortner MA*. Photodynamic therapy in cholangiocarcinomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18:147–54.
18. *Ouchi K, Matsuno S, Sato T*. Long – term survival in carcinoma of biliary tract. *Arch Surg*. 2007; 124:248–52.
19. *Patel T*. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3:33–42.
20. *Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ*. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingstone. 2007. – 792 p.
21. *Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E*, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med*. 2003; 139:547–57.
22. *Slattery JM, Sahani DV*. What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma? *Oncologist*. 2006; 11:913–22.
23. *Somer L, Andrejić B, Milošević P*. Origin and pathological characteristics of Klatskin tumor: a case report and literature review. *Pol J Pathol*. 2012; 63 (1):65–70.
24. *Su CH, Tsay SH, Wu CC*, et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1996; 223:384–94.
25. *Thongprasert S*. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol*. 2005; 16 (suppl 2):93–6.
26. *Todoroki T, Kawamoto T, Koike N*, et al. Radical resection of hilar bile duct carcinoma and predictors of survival. *Br J Surg*. 2000; 87:306–13.
27. *Tsuzuki T, Ogata Y, Lida S*, et al. Carcinoma of the bifurcation of the hepatic ductus. *Arch. Surg*. 1987; 205 (2):111–8.

УДК 616.36-004.7-092

Критическая оценка патогенетических факторов первичного билиарного цирроза

А.Ф. Шептулина, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ

Critical evaluation of pathogenic factors of primary biliary cirrhosis

A.F. Sheptulina, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) относится к группе аутоиммунных заболеваний печени, сопровождающихся холестазом. В последние годы распространенность ПБЦ, особенно в странах северной Европы, значительно возросла. Несмотря на достаточный прогресс в изучении основных патофизиологических механизмов ПБЦ, этиология заболевания остается неясной. Стояла задача в какой-то мере восполнить эти пробелы.

Основные положения. В настоящее время к этиологическим факторам, увеличивающим риск развития ПБЦ, следует отнести генетические особенности, иммунологические нарушения, а также факторы внешней среды. При этом вклад каждой из перечисленных групп факторов, по крайней мере, отчасти определяется демографическими, этническими и географическими особенностями.

Заключение. Выявление факторов риска и возможных причин ПБЦ позволит разработать дополнительные подходы к лечению, а определение новых

The aim of review. Primary biliary cirrhosis (PBC) is related to the group of autoimmune cholestasis-associated liver diseases. In the last years prevalence of PBC increased considerably, especially – in Northern European countries. Despite of sufficient progress in studying of main pathophysiological mechanisms of PBC, etiology of disease remains obscure. There was a task to fill these gaps to some extent.

Key points. Etiological factors increasing risk of PBC development include genetic factors, immunologic disorders, and environmental features. Thus the contribution of each of the mentioned groups of factors, at least, partly is determined by demographic, ethnic and geographical features.

Conclusion. Detection of risk factors and the possible PBC causes allows to develop additional treatment approaches, and define new PBC markers, increase rate of early stage diagnostics.

Key words: primary biliary cirrhosis, cholangiopathy, cholestasis, main histocompatibility complex, pyru-

Шептулина Анна Фароковна – клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 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

Sheptulina Anna F. – resident of the chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

маркёров ПБЦ – увеличить частоту диагностики этого заболевания на ранних стадиях.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, холангиопатия, холестаза, главный комплекс гистосовместимости, пируватдегидрогеназный комплекс, антимитохондриальные антитела, антинуклеарные антитела.

Аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) являются наиболее распространенными формами аутоиммунных заболеваний печени [35].

ПБЦ представляет собой хроническое медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, при котором первоначально поражаются внутридольковые и септальные желчные протоки и которое приводит к развитию цирроза печени (ЦП) и печеночной недостаточности [21, 25]. Заболеваемость выше среди женщин; соотношение мужчины:женщины для ПБЦ, по данным эпидемиологических исследований, составляет 1:8–10 [10, 21]. В качестве объяснения такой предрасположенности рассматривают моносомию по X-хромосоме в лимфоидных клетках, особенно в T- и B-лимфоцитах периферической крови, при этом частота моносомии коррелирует с возрастом больных [4, 25].

Распространенность ПБЦ в различных странах неодинакова и находится в пределах от 40 до 400 случаев заболевания на 1 млн населения, наибольшие значения зарегистрированы в северной Европе [27]. За последнее десятилетие в некоторых западных регионах распространенность ПБЦ возросла до 1 случая на 700 человек [32]. В структуре смертности от ЦП всех типов доля ПБЦ составляет приблизительно 2% [3].

Диагноз ПБЦ может быть установлен при наличии у пациента биохимических маркёров холестаза, гистологических признаков ПБЦ (хронический негнойный деструктивный холангит), а также специфических для заболевания *антимитохондриальных антител* (АМА) и/или антинуклеарных антител [21].

Генетические аспекты ПБЦ

Как и другие аутоиммунные заболевания, ПБЦ следует отнести к группе многофакторных болезней, в возникновении которых играет роль сочетание различных генетических особенностей, а также факторов внешней среды [25]. В настоящее время достоверно известно, что развитие ПБЦ не связано с мутациями одного определенного гена, кроме того, на основании результатов исследований с участием монозиготных близнецов установлено, что заболевание не обладает полной пене-

vate dehydrogenase complex, antimitchondrial antibodies, antinuclear antibodies.

трантность. Поскольку распространенность ПБЦ в общей популяции не превышает 400 случаев на 1 млн населения [28], его следует рассматривать как редкое заболевание, а следовательно, данные о генетических аспектах представлены только в исследованиях случай–контроль, спроектированных для оценки взаимосвязи между отдельными полиморфизмами генов и ПБЦ [32]. Такие исследования, как известно, обладают рядом ограничений, которые включают в том числе размер выборки и критерии подбора контрольной группы [40].

Относительный риск возникновения ПБЦ у родственников первой линии родства превышает одноименный показатель в общей популяции в 50–100 раз [38]. Существование нескольких случаев заболевания в одной семье получило название семейной формы ПБЦ; частота последней неодинакова и, по-видимому, зависит от географического региона и эпидемиологической обстановки (см. таблицу) [40].

Согласно материалам ретроспективного статистического анализа истории болезни пациентов по данным архива клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова, за период 2000–2008 гг. в отделении гепатологии клиники наблюдались 339 больных различными типами холестаза, из них 125 с ПБЦ (36,8%) [9].

Результаты некоторых исследований предполагают, что у членов семей пациентов с ПБЦ на самом деле определяются менее специфичные иммунологические нарушения, которые часто не укладываются в картину ПБЦ. Так, исследователи Группы по изучению печени (Ньюкасл, Великобритания) обнаружили, что 14% родственников первой линии родства 160 пациентов с ПБЦ страдают хотя бы одним аутоиммунным заболеванием (у большинства родственников установлен диагноз системной склеродермии). В менее крупном исследовании, выполненном в Бразилии, было показано, что среди родственников первой линии родства 26 пациентов с ПБЦ только у 5% были диагностированы аутоиммунные заболевания и только в одном случае ПБЦ. Более того, сывороточные аутоантитела оказались положительными лишь у 11% родственников, у большинства из них клинические проявления аутоиммунных заболеваний не зафиксированы [40].

Распространенность семейной формы ПБЦ

Страна, год	Частота семейной формы ПБЦ, %	Число наблюдений
США, 1994	4,3	396
Великобритания, 1983	1	117
Великобритания, 1990	2,4	347
Великобритания, 1995	1,33	736
Великобритания, 1999	6,4	157
Швеция, 1990	4,5	111
Италия, 1997	3,8	156
Япония, 1999	5,1	156
Исландия, 2004	7,1	14

Взаимосвязь ПБЦ с аллелями главного комплекса гистосовместимости I и II классов (МНС) является слабой [40]. Так, описанная в литературе ассоциация ПБЦ с гаплотипами HLA B8, DR3, DR4 и DR2 характерна и для других аутоиммунных заболеваний [1], причем частота выявления перечисленных аллелей зависит от обследованной группы населения и отражает скорее особенности основной популяции [2]. Результаты оценки показателя конкордантности по ПБЦ у близнецов продемонстрировали, что в 5 из 8 пар монозиготных близнецов (показатель конкордантности 0,63) у обоих близнецов был диагностирован ПБЦ, в то время как конкордантность дизиготных близнецов по ПБЦ не установлена [34]. Интересным представляется тот факт, что заболевание начиналось в одном и том же возрасте у 4 из 5 конкордантных по ПБЦ пар монозиготных близнецов.

Несмотря на то, что показатель конкордантности по ПБЦ у монозиготных близнецов является одним из наиболее высоких среди всех аутоиммунных заболеваний, были также обнаружены пары монозиготных близнецов, дисконкордантные по данному признаку, что свидетельствует о влиянии на возникновение заболевания других предрасполагающих факторов, например факторов окружающей среды.

Факторы риска развития ПБЦ

Эпидемиологические исследования предполагают, что влияние факторов окружающей среды заключается либо в инициации ПБЦ, либо в усугублении его течения [17]. Среди факторов риска развития заболевания, выявленных в исследованиях последнего десятилетия, наряду с отягощенным по ПБЦ семейным анамнезом, следует отметить также дефицит эстрогенов, предшествовавшие оперативные вмешательства, *инфекции мочевыводящих путей* (ИМП) и курение [21, 22].

Д. Howel и соавт. [23] провели популяционное исследование методом случай–контроль с участием больных ПБЦ из северо-западного

региона Англии с применением рассылаемых по почте анкет, включавших вопросы, касающиеся анамнеза заболевания и образа жизни. Анкеты были отправлены 100 пациентам с ПБЦ (первая группа) и 223 здоровым лицам (вторая группа). В ходе исследования была установлена взаимосвязь между ПБЦ и курением: в первой группе курили 76% опрошенных, во второй – 57%.

Аналогичные данные получены и в ряде других эпидемиологических исследований [36, 37]. Одно из наиболее крупных и всеобъемлющих исследований с участием пациентов с ПБЦ (1032) и здоровых лиц (1041) было выполнено М.Е. Gershwin и соавт. [21]. Авторами установлена достоверная связь между курением в анамнезе и развитием заболевания, при этом 60% пациентов с ПБЦ и 54% здоровых лиц выкурили более 100 сигарет в течение жизни. С. Corpechot и соавт. [18] оценивали влияние на развитие ПБЦ пассивного и активного курения: из числа обследованных 45% пациентов с ПБЦ и 19% здоровых лиц сообщили о пассивном или активном курении в анамнезе.

О влиянии курения на развитие ПБЦ свидетельствуют и такие данные, как: взаимосвязь между курением и прогрессирующим фиброзом печени, причем риск последнего возрастает по мере увеличения количества пачко-лет; активность воспалительного процесса в печени, повышенные уровни ИФН-γ и ИЛ-10 у курильщиков по сравнению с некурящими. Механизмы влияния курения на развитие ПБЦ включают нарушение функций иммунной и эндокринной систем, а также образование свободных радикалов и оксидативный стресс.

Результаты перечисленных эпидемиологических исследований не только подтверждают то, что курение является фактором риска возникновения ПБЦ, но и предполагают увеличение вероятности развития и повышение выраженности фиброза у этих пациентов [21].

На сегодняшний день в литературе опубликовано множество работ относительно влияния ксенобиотиков на формирование ПБЦ. Ксенобиотиками

называют чужеродные для организма различные химические вещества, например лекарственные препараты, пестициды и органические соединения, метаболизм которых происходит главным образом в печени. К повреждающим механизмам относят: *во-первых*, прямое токсическое действие ксенобиотиков или неоантигенов, вызывающее апоптоз и некроз клеток, что способствует образованию иммуногенных эпитопов; *во-вторых*, перекрестные реакции активированных неоантигенами специфичных Т- и В-лимфоцитов с менее иммуногенными аутоантигенами; *в-третьих*, модификацию нативных клеточных белков, в частности, посредством удаления и/или замены гаптена, с последующим изменением процессинга в *антиген-представляющих клетках* (АПК) и презентацией криптангенов [23].

ПБЦ и инфекционные заболевания

В качестве другой возможной причины развития ПБЦ следует отметить инфекционные заболевания [25]. Среди основных механизмов влияния возбудителей инфекций на возникновение и прогрессирование болезни необходимо назвать: молекулярную мимикрию, активацию АПК и избыточное образование антигенов, усиление поликлональной активации В-лимфоцитов с увеличением в последующем синтеза аутоантител и иммунных комплексов, способных вызывать повреждение тканей организма. Более того, вирусные и бактериальные суперантигены усиливают Т-клеточные иммунные реакции путем примирования большого количества Т-лимфоцитов независимо от их специфичности [12]. К этиологическим факторам ПБЦ могут быть отнесены следующие инфекционные агенты: *Escherichia coli*, *Chlamydia pneumonia*, *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium* и вирусы.

Так, у пациенток с ПБЦ ежегодная частота инфекций мочевыводящих путей, вызванных *E. coli*, составляет 35%. По данным исследования кала, колонизация кишечника R-формами *E. coli* была выявлена у 22 больных ПБЦ (100%), только у 1 из 20 здоровых лиц и у 25% пациентов с другими заболеваниями печени. Более того, в крови здоровых женщин с анамнезом рецидивирующих ИМП без признаков какого-либо заболевания печени обнаруживаются АМА в низком титре [32].

В одном из исследований показано, что *S. pneumonia* может выступать в роли триггерного или этиологического фактора в возникновении ПБЦ: согласно результатам этого исследования ДНК *S. pneumonia* была обнаружена в биоптатах всех 39 больных ПБЦ, участвовавших в работе, и только у 8,5% здоровых лиц. Тем не менее, два других исследования не подтвердили взаимосвязь между инфекцией *S. pneumonia* и развитием ПБЦ [11].

В исследовании, выполненном D.P. Bogdanos и соавт., был описан феномен молекулярной мимикрии между белками *H. pylori* и пируватдегидрогеназой человека [14]. По другим сведениям, распространенность инфекции *H. pylori* среди пациентов с ПБЦ не превышает аналогичный показатель в общей популяции [16].

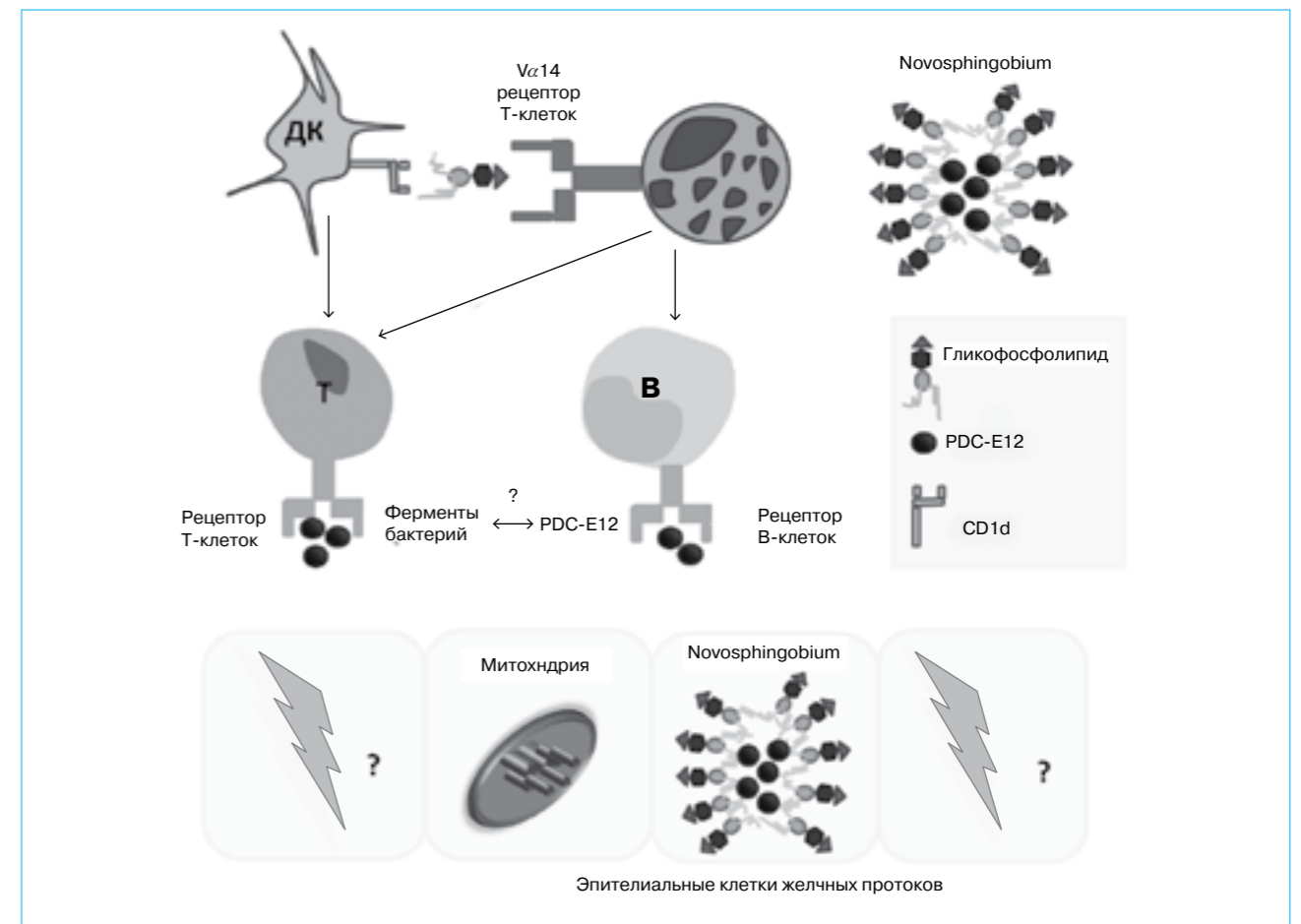
Еще одним возможным триггером ПБЦ выступают микобактериальные инфекции. L. Vilagut и соавт. в своей работе продемонстрировали перекрестную реактивность сыворотки крови больных ПБЦ в отношении лиофилизата *M. gordonae*, а также перекрестную реактивность белков теплового шока *M. gordonae* и антимитохондриальных антител человека. В другом исследовании зафиксирована реакция между сывороткой крови пациентов, больных туберкулезом, и E2 субъединицей *пируватдегидрогеназного комплекса* (PDC-E2). Однако по результатам других опубликованных работ доказательств влияния микобактерий на риск развития ПБЦ не получено [43].

Среди возможных этиологических факторов ПБЦ следует также перечислить и некоторые вирусные инфекции. В отдельных исследованиях была установлена взаимосвязь между развитием ПБЦ и вирусом опухоли молочной железы мышей, но ее не удалось подтвердить в других работах [25].

Факты, свидетельствующие в пользу влияния *вируса Эпштейна–Барра* (EBV) на возникновение аутоиммунных заболеваний, включают высокую распространенность инфекции во всем мире, сохранение вируса в В-лимфоцитах организма-хозяина в течение всей жизни последнего, а также способность нарушать иммунный ответ и подавлять апоптоз. Большинство исследований, в которых предлагается рассматривать EBV в качестве триггерного фактора в развитии ПБЦ, основаны на данных о более высоких титрах антител к этому вирусу у пациентов с аутоиммунными заболеваниями по сравнению со здоровыми лицами [42]. Кроме того, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями доля инфицированных EBV лимфоцитов, а также вирусная нагрузка выше, чем у здоровых лиц или пациентов, страдающих другими заболеваниями.

В некоторых исследованиях установлена взаимосвязь между инфекцией EBV и ПБЦ [9]. Так, A. Morshed и соавт. [30] показали, что содержание ДНК EBV в мононуклеарных клетках периферической крови было повышено у 61% пациентов с ПБЦ по сравнению с 19% больных АИГ, 14% пациентов с ЦП различной этиологии и 11% здоровых лиц. В биоптатах печени и образцах слюны, полученных от пациентов с ПБЦ, содержание ДНК EBV было также выше, чем у страдающих другими заболеваниями печени и у здоровых лиц.

В исследовании O. Barzilai и соавт. [13] было показано, что у пациентов с ПБЦ титр антител



Возможные механизмы индукции ПБЦ *N. aromaticivorans* посредством молекулярной мимикрии. NKT-клетки активируют аутореактивные В- и Т-лимфоциты, которые, в свою очередь, инициируют заболевание посредством перекрестного взаимодействия с PDC-E2. В настоящее время большинство исследований сосредоточено на изучении влияния обеих клеточных популяций на повреждение эпителиальных клеток желчных протоков. PDC-E2 – E2 субъединица пируватдегидрогеназного комплекса [24].

класса G к EBV превышал одноименный показатель у здоровых лиц. Однако выявленные изменения были неспецифичными для ПБЦ, поскольку у пациентов с другими заболеваниями, такими как *системная красная волчанка* (СКВ), ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, рассеянный склероз, полимиозит, системная склеродермия, синдром Шегрена, синдром Churg–Strauss и криоглобулинемия, также отмечались более высокие титры антител класса G по сравнению с контрольной группой.

Перекрестная реактивность между пептидами вируса и PDC-E2 была описана в исследовании D.P. Bogdanos и соавт. [14]. Исходя из результатов работы установлено сходство между последовательностью аминокислот в составе PDC-E2 и пептидов *E. coli*, *H. pylori*, *P. aeruginosa*, *H. influenza* и цитомегаловируса. Напротив, сходство между структурой PDC-E2 и пептидами вируса EBV не обнаружено.

Цель других исследований заключалась в определении перекрестной реактивности пептидов EBV

и *гликопротеина 210* (gp 210). W. Xie и соавт. [44] продемонстрировали сходство между структурой двух эпитопов в составе gp 210 и двух эпитопов, синтезируемых EBV (UL37 и K1H).

Ряд исследований был посвящен оценке роли представителя условно-патогенной микрофлоры кишечника – убиквитарной альфа-протеобактерии *Novosphingobium aromaticivorans* – в качестве возможного этиологического фактора ПБЦ. *N. aromaticivorans* отличается уникальностью строения клеточной стенки. Так, вместо *липополисахарида* (ЛПС), являющегося основным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий, в состав клеточной стенки *N. aromaticivorans* входят гликофинголипиды. NKT-клетки распознают гликофинголипиды *N. aromaticivorans* и при отсутствии активации липополисахаридом клеток, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы 4-го типа (TLR-4), иммунный ответ происходит в основном при участии механизмов иннантного иммунитета (см. рисунок) [6, 24]. Активация NKT-клеток глико-

фосфолипидами *N. aromaticivorans* в печени, где определяется наибольшее количество этих клеток и персистирует ДНК *N. aromaticivorans*, объясняет органоспецифичность поражения при ПБЦ. В дополнение НКТ-клетки способны участвовать в осуществлении широкого диапазона эффекторных функций в отношении других клеток посредством экспрессии на своей поверхности рецепторных и лигандных молекул (FASL, CD40L и др.) и секреции медиаторов (перфорин, гранзим), содержащихся в клеточных гранулах. Эти медиаторы, в свою очередь, могут активировать или разрушать другие клетки (иммунные или паренхиматозные), находящиеся в печени [1].

По результатам исследования С. Selmi и соавт. [39], у пациентов с серонегативным вариантом ПБЦ в сыворотке крови обнаруживаются антитела к *N. aromaticivorans*. Это позволяет предположить, что развитие заболевания в большей степени связано с наличием антител к *N. aromaticivorans*, чем антител к PDC-E2. Антитела к *N. aromaticivorans* отличаются высокой специфичностью в диагностике ПБЦ и не определяются в сыворотке крови здоровых лиц. Как уже говорилось выше, *N. aromaticivorans* является представителем микрофлоры кишечника и, следовательно, возможна бактериальная транслокация. В ее основе в таких условиях может лежать генетическая предрасположенность.

Таким образом, генетическая предрасположенность к тому или иному заболеванию может отражать не только возможность развития иммунной реакции в отношении собственных антигенов, но и невозможность предотвратить распространение инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, которая у здоровых лиц не вызывает выраженных клинических симптомов вследствие недостатка ЛПС. В этом случае инфекция *N. aromaticivorans* может остаться нераспознанной.

Хотя в настоящее время ПБЦ не рассматривают в качестве инфекционного заболевания, персистирующая бактериальная инфекция может инициировать развитие заболевания. Данные, полученные на основании изучения животных моделей, и результаты клинических исследований у больных ПБЦ свидетельствуют в пользу высказанного выше предположения и рекомендуют проводить скрининг среди лиц, относящихся к группе высокого риска заболевания, например среди членов семей пациентов с ПБЦ. Кроме того, Jochen Mattner и Javid P. Mohammed [24] предлагают в качестве одного из новых терапевтических подходов у пациентов с ПБЦ без клинических симптомов заболевания, в крови которых определяются антитела к PDC-E2 и антигенам *N. aromaticivorans*, назначение антибиотиков. Особенно это касается препаратов, секретируемых с желчью, например β -лактамов.

Определение инфекционных агентов, способствующих возникновению или прогрессированию ПБЦ, позволит разработать новые подходы к лечению, а также предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания [8].

Следует отметить, что ПБЦ, наряду с ПСХ, относится к группе аутоиммунных холангиопатий, которые имеют значимое социальное звучание ввиду тяжести клинического течения, высокой смертности и необходимости трансплантации печени. Холангиопатии в большинстве случаев неуклонно прогрессируют в направлении дуктопении, при которой исчезает более 50% междольковых желчных протоков и нарастают клинические симптомы холестатического синдрома.

Первичной мишенью, поражаемой при холангиопатиях, служат холангиоциты. Холангиоциты, выстилающие междольковые желчные протоки у больных ПБЦ, но не у здоровых лиц, экспрессируют два подтипа *эстрогеновых рецепторов* (ER α - и ER β). Экспрессия ER различается в разные стадии болезни и коррелирует с маркерами пролиферации (PCNA) и смерти (Tunel). Экспрессия ER α возрастает с 1% холангиоцитов при I стадии ПБЦ до 12% в стадии III, тогда как экспрессия ER β оказывается стабильно высокой (50–65% холангиоцитов) на всех гистологических стадиях болезни. На стадии IV, когда достигается максимальная выраженность дуктопении, холангиоциты прекращают экспрессировать ER α . Одновременно наблюдается очень низкое отношение PCNA/Tunel. Это позволяет говорить о возможности возникновения относительной пролиферативной недостаточности холангиоцитов на финальной дуктопенической стадии ПБЦ, сопровождающейся исчезновением ER α . У мужчин экспрессия ER α значительно выше, чем у женщин, косвенно указывая на то, что доминирование женщин при ПБЦ и типичный постменопаузальный клинический дебют могут быть связаны с дефектом пролиферативного ответа холангиоцитов на эстрогены.

Таким образом, можно сделать заключение, что ER играют важную роль в регуляции функций холангиоцитов в процессе формирования и течения ПБЦ у человека [7].

Нельзя не упомянуть и о том, что в основе возникновения ПБЦ как холестатического заболевания лежит нарушение функционирования гепатобилиарных транспортных систем и их регуляции на клеточном и молекулярном уровнях. Установлено, что в патогенезе холестаза существенное значение имеют нарушения гепатобилиарного транспорта и гепатоцеллюлярная аккумуляция токсических холефильных соединений, вызывающая множественные нарушения экспрессии гепатоцеллюлярных белков-переносчиков.

В течение последних нескольких лет большинство транспортных белков, таких как транспор-

теры гепатобилиарных *желчных кислот* – ЖК (NTCP и BSEP), органических анионов (OATP2, MRP2, MRP3), органических катионов (MDR1) и фосфолипидов (MDR3), были клонированы из печени грызунов и человека, определены их функции *in vitro*. В ряде исследований было показано, что при ПБЦ I–II стадий экспрессия и локализация всех белков-переносчиков остаются неизменными. Уровни мРНК переносчиков OATP2 и NTCP при ПБЦ III стадии оказались сниженными, тогда как уровни мРНК экспортных помп (BSEP) при ПБЦ I–III стадий и в контрольной группе не отличались. В другом исследовании с участием пациентов с ПБЦ III–IV стадий было обнаружено подавление экспрессии базолатеральных транспортных систем (NTCP, OATP2), при этом каналикулярные экспортирующие помпы ЖК и билирубина (BSEP, MRP2) остались неизменными. В то же время отмечалась индукция каналикулярных MDR Р-гликопротеинов (MDR1, MDR3) и базолатеральной экспортирующей помпы MRP3.

Хотя все вышеизложенные научные разработки вносят огромный вклад в понимание физиологии гепатобилиарных транспортных систем, их результаты достаточно противоречивы и оставляют многие важные вопросы неразрешенными. Более детальное изучение регуляции экспрессии транспортных генов может служить основой как для создания новых, более эффективных методов терапии, так и для выявления механизмов действия уже используемых лекарственных препаратов [32].

Новые биомаркеры ПБЦ

В качестве основного маркера ПБЦ рассматривают АМА, особенно подтипа М2, поскольку чувствительность данного показателя при ПБЦ превышает 90% [25]. Антигенами для АМА являются компоненты комплекса дегидрогеназ 2-оксокислот (2-OADC), в том числе E2 субъединица (дигидролипоамид ацетилтрансфераза) пируват-дегидрогеназного комплекса (PDC-E2), E2 субъединица комплекса дегидрогеназ 2-оксокислот с разветвленной цепью (BCOADC-E2), E2 субъединица 2-оксоглутаратдегидрогеназы (OGDC-E2), а также белок, связывающий дигидролипоамиддегидрогеназу (E3BP), который является компонентом PDC [6, 26, 33]. К наиболее частым антигенам для АМА относят PDC-E2, который обнаруживается у 90% больных ПБЦ [6].

В то время как у некоторых пациентов определяются АМА, реагирующие только с PDC-E2, у большинства больных выявлены АМА, реагирующие одновременно и с OGDC-E2 или с BCOADC-E2; реактивность только в отношении OGDC-E2 или BCOADC-E2 наблюдается реже. АМА обнаруживаются также в желчи, слюне и

моче больных ПБЦ, причем уровни АМА в указанных биологических жидкостях коррелируют с таковыми в сыворотке крови пациентов. Известно, что основные эпитопы, распознаваемые АМА, расположены в составе домена, содержащего липоевую кислоту [26, 33]. Интересным представляется тот факт, что у млекопитающих выделяют всего пять белков, содержащих липоевую кислоту, и четыре из них являются аутоантигенами при ПБЦ [38].

Во многих исследованиях показано, что АМА обладают высокой специфичностью в отношении ПБЦ и определяются в крови пациентов задолго до появления клинических симптомов и постановки диагноза [25]. Тем не менее, данные исследований последних лет оспаривают это утверждение, демонстрируя, что у 28 (40,9%) из 69 пациентов с острой печеночной недостаточностью по результатам иммуноблота в сыворотке определялись аутоантитела, реагирующие с основными митохондриальными антигенами (PDC-E2, BCOADC-E2 и OGDC-E2). Впоследствии в литературе были опубликованы сообщения о высокой частоте выявления АМА у пациентов с первичным синдромом Шегрена, склеродермией и АИГ [20]. Более того, взаимосвязь между титром АМА-М2, тяжестью течения заболевания, а также патофизиологическими аспектами ПБЦ не установлена [41].

Антинуклеарные антитела (ANA) представляют собой другой сывороточной маркер ПБЦ и определяются у 50–70% пациентов [31]. Результаты недавно проведенных исследований показали корреляцию между наличием антител к gp210, входящему в состав комплекса ядерной поры, *антицентромерных антител* (ACA) и тяжестью течения заболевания, а также плохим прогнозом у пациентов с ПБЦ [11, 14]. Чувствительность аутоантител к gp210 при ПБЦ составляет 20–30% [15]. Тем не менее, ANA, аналогично АМА, определяются и в сыворотке крови пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями, а, кроме того, в достаточном большом проценте (1/20) у здоровых лиц. ACA считаются довольно специфичным маркером ограниченной формы склеродермии, но могут быть обнаружены также у пациентов с СКВ, первичным синдромом Шегрена, ревматоидным артритом и при некоторых злокачественных новообразованиях, например раке молочной железы, неходжкинских лимфомах [20]. Следует отметить, что диагностическая значимость специфичных для ПБЦ ANA изучена недостаточно [15].

Таким образом, исследования в области методов диагностики и механизмов ПБЦ должны быть сосредоточены в первую очередь на выявлении новых биомаркеров [29].

В исследовании, выполненном Chao-Jun Hu и соавт. [17], с помощью технологии создания

микроматриц, составленных из белков, были выделены 6 новых протеинов, в том числе KLHL7, KLHL12, ZBTB2, НК1 изоформа I, НК1 изоформы II и EIF2C1, с чувствительностью в диагностике ПБЦ, по крайней мере, 15%.

KLHL7, KLHL12, ZBTB2 представляют собой ядерные белки, в структуре которых определяется один из двух доменов — VTB или POZ. Мотив VTB/POZ обнаруживается у представителей различных видов и рассматривается в качестве сохраненного в процессе эволюции фрагмента, обеспечивающего белок-белковое взаимодействие. Помимо домена VTB KLHL12 и KLHL7 содержат также шесть повторов Kelch мотива. В результате применения технологии SEREX было сделано заключение о том, что KLHL12 и KLHL7 выполняют роль антигенов и у пациентов с синдромом Шегрена, при этом чувствительность перечисленных белков в диагностике данного заболевания составляла 23 и 17% соответственно. Более того, надо сказать, что указанные белки не были обнаружены у пациентов с ревматоидным артритом или СКВ, а также у здоровых лиц [17].

Согласно данным, представленным в работе Hu Chao-Jun и соавт., включавшей большую группу пациентов с ПБЦ и другими аутоиммунными заболеваниями, чувствительность KLHL12 и KLHL7 в диагностике ПБЦ была довольно высокой — 40,3 и 35,1% соответственно, в связи с чем был сделан вывод о том, что эти белки могут расцениваться как новые биомаркеры ПБЦ.

ZBTB2, фактор транскрипции, относящийся к семейству POZ и Kruppel (лучше известному как POK), содержит 4 C2H2-подобных цинковых пальца. ZBTB2 регулирует функцию p53 посредством прямого взаимодействия с доменами p53, содержащими цинковые пальцы. Кроме того, ZBTB2 может подавлять транскрипцию p21 [17]. В этом же исследовании представлены убедительные доказательства того, что ZBTB2 является специфичным в отношении ПБЦ маркером с чувствительностью и специфичностью в диагностике заболевания 11,8 и 99,7% соответственно. То, что в составе ZBTB2, и KLHL12, и KLHL7 имеется домен VTB, позволяет сделать заключение о наличии в составе VTB общего для всех белков эпитопа, для выделения которого требуются дальнейшие исследования.

НК1 является членом семейства гексокиназ, которые участвуют в процессе фосфорилирования глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата. НК1 изоформы I локализуется на наружной мембране митохондрий в клетках тканей, которым для осуществления своих физиологических функций необходима глюкоза, например в клетках головного мозга, эритроцитах, тромбоцитах, лимфоцитах и фибробластах [17]. В соответствии с результатами исследования Hu Chao-Jun и соавт. две из четырех АМА+/M2- сывороток

реагировали с НК1. Более того, в исследовании M. Gonzalez-Gronow и соавт. было показано, что НК1 изоформы I является аутоантигеном у детей, страдающих аутизмом, и аутоантитела к НК1 нарушают рост и индуцируют апоптоз клеток нейробластомы человека *in vitro*. По сравнению с НК1 изоформой I в составе НК1 изоформы II отсутствует N-терминальный домен, связывающий порины и отвечающий за взаимодействие с белками на наружной мембране митохондрий; поэтому изоформа II локализуется преимущественно в цитозоле [17].

Другим новым аутоантигеном, который был выявлен в сыворотке у 15,2% пациентов с ПБЦ, был назван эукариотический фактор инициации трансляции EIF2C1. Но этот фактор был также определен в крови у 15,6% пациентов с СКВ и 9,3% пациентов с АИГ, что не позволяет считать его специфичным в отношении ПБЦ.

С целью оценки возможной клинической значимости новых маркеров ПБЦ авторы работы провели корреляционный анализ и не обнаружили между наличием в крови у пациентов с ПБЦ большинства новых аутоантигенов и уже известных маркеров значимой корреляции. Тем не менее, чувствительность шести компонентов M2 в комбинации с шестью новыми аутоантигенами в диагностике ПБЦ увеличилась с 82,2 до 92,2%. Однако такой прием не привел к увеличению специфичности диагностических тестов, напротив, она уменьшилась с 89,7 до 73,5%.

На настоящий момент для постановки диагноза ПБЦ в клинических условиях наиболее часто применяются тесты с определением M2-аутоантител. Между тем отрицательные результаты таких тестов не позволяют исключить ПБЦ, и для верификации диагноза необходимы проведение биопсии печени и тщательная оценка клинических симптомов заболевания. Поэтому выявление новых биомаркеров ПБЦ и определение их у пациентов с отрицательными результатами тестов на M2-аутоантитела позволяют уменьшить объем исследований и соответственно стоимость обследования таких больных. Например, у 47,8% пациентов с ПБЦ и отрицательными результатами тестов на M2-аутоантитела были обнаружены KLHL12 и гликопротеин gp210, при этом чувствительность указанных маркеров в диагностике ПБЦ составляла 90,4% и была сопоставима с таковой для M2-аутоантител (89,7%) [17].

Заключение

Генетические и иммунологические факторы, способствующие возникновению и прогрессированию ПБЦ, исследованы недостаточно. Более того, в настоящее время невозможно исключить одновременное влияние нескольких генетических факторов и факторов внешней среды, которые часто могут

различаться в разных географических регионах. Учитывая отсутствие взаимосвязи между определенными аллелями МНС и ПБЦ, а также низкую эффективность иммунодепрессантов в терапии заболевания, можно сделать вывод: аутоиммунные механизмы, по-видимому, представляют лишь один из компонентов патогенеза ПБЦ [17].

Одним из критериев диагноза ПБЦ является выявление в сыворотке крови пациента специфичных для заболевания АМА и/или АНА. Однако

взаимосвязь между титром АМА-M2, тяжестью течения заболевания и патофизиологическими аспектами ПБЦ не установлена [40, 41], более того, диагностическая значимость специфичных для ПБЦ АНА изучена не в полной мере [15].

Таким образом, исследования в области методов диагностики и механизмов ПБЦ должны быть сосредоточены в первую очередь на выявлении новых биомаркеров [17].

Список литературы

1. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / Под ред. *Ивашкина В.Т., Буеверова А.О.* — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2001. — 32 с.
1. Autoimmune liver diseases in clinician's practice / ed.: *Ivashkin V.T., Buyeverov A.O.* — М.: Publishing house «M-Vesti», 2001. — 32 p.
2. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром / Ульрих Лейшнер: Пер. с нем. — *Шептулин А.А.* — М.: Анахарсис, 2005. — 54 с.
2. Autoimmune liver diseases and overlap syndrome / Ulrich Leuschner: transl. Germ. — *Sheptulin A.A.* — М.: Anaharsis, 2005. — 54 p.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. *Ивашкина В.Т.* — 2-е изд. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. — 165 с.
3. Liver diseases and biliary tracts: Manual for physicians / ed.: *Ivashkin V.T.* — 2nd ed. — М.: Publishing house «M-Vesti», 2005. — 165 p.
4. *Ивашкин В.Т.* Иммуный гомеостаз и иммунные заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 3. — С. 4–12.
4. *Ivashkin V.T.* Immunological homeostasis and immune liver diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2009. — Vol. 19, N 3. — P. 4–12.
5. *Ивашкин В.Т.* Механизмы иммунной толерантности и патологии печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 2. — С. 8–13.
5. *Ivashkin V.T.* Mechanisms of immune tolerance and liver disease // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2009. — Vol. 19, N 2. — P. 8–13.
6. *Ивашкин В.Т.* Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 4–13.
6. *Ivashkin V.T.* Basic concepts and statements of fundamental immunology // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, N 4. — P. 4–13.
7. *Ивашкин В.Т.* Ядерные рецепторы и патология печени Часть 2-я // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 4. — С. 7–15.
7. *Ivashkin V.T.* Nuclear receptors and liver disease the Part 2 // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2010. — Vol. 20, N 4. — P. 7–15.
8. *Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н.* Гепатобилиарные транспортеры (OATP2 и BSEP) в ткани печени пациентов с холестатическими заболеваниями печени на фоне проводимой терапии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 28–34.
8. *Kuznetsova Ye.L., Shirokova Ye.N.* Hepatobiliary transporters (OATP2 and BSEP) in liver tissue of patients with cholestatic liver diseases on treatment background // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2007. — Vol. 17, N 2. — P. 28–34.
9. Холестаз: Руководство для врачей / Под ред. *Ивашкина В.Т., Широковой Е.Н.* — М.: СИМК, 2012. — 37 с.
9. Cholestasis: Manual for physicians / ed.: *Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N.* — М.: SIMK, 2012. — 37 p.

10. *Широкова Е.Н., Золотаревский В.Б.* Первичный билиарный цирроз // Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. *Ивашкина В.Т.* — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2002. — С. 190–201.
10. *Shirokova Ye.N., Zolotarevsky V.B.* Primary biliary cirrhosis // Liver diseases and biliary tracts / ed.: *Ivashkin V.T.* — М.: Publishing house «M-Vesti», 2002. — P. 190–201.
11. *Abdulkarim A.S., Petrovic L.M., Kim W.R.* et al. Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by Chlamydia pneumonia? // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40, N 3. — P. 380–384.
12. *Barzilai O., Ram M., Shoenfeld Y.* Viral infection can induce the production of autoantibodies // Curr. Opin. Rheumatol. — 2007. — Vol. 19, N 6. — P. 636–643.
13. *Barzilai O., Sherer Y., Ram M.* et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2007. — Vol. 1108 — P. 567–577.
14. *Bogdanos D.P., Baum H., Grasso A.* et al. Microbial mimics are major targets of cross reactivity with human pyruvate dehydrogenase in primary biliary cirrhosis // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40, N 1. — P. 31–39.
15. *Bogdanos D.P., Komorowski L.* Disease-specific autoantibodies in primary biliary cirrhosis // Clin. Chim. Acta. — 2011. — Vol. 412, N 7–8. — P. 502–512.
16. *Boonkens S.Y., de Rave S., Pot R.G.* et al. The role of Helicobacter spp. in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 2005. — Vol. 44. — P. 221–225.
17. *Chao-Jun Hu, Guang Song, Wei Huang* et al. Identification of new autoantigens for primary biliary cirrhosis using human proteome microarrays // Mol. Cell. Proteomics. — 2012. — Vol. 11, N 9. — P. 669–680.
18. *Corpechot C., Chretien Y., Chazouilleres O., Poupon R.* Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 53, N 1. — P. 62–69.
19. *Daniel S. Smyk, Eirini I. Rigopoulou, Luigi Muratori* et al. Smoking as a risk factor for autoimmune liver disease: what we can learn from primary biliary cirrhosis // Ann. Hepatol. — 2012. — Vol. 11, N 1. — P. 7–14.
20. *Fritzler M.J., Rattner J.B., Luft L.M.* et al. Historical perspectives on the discovery and elucidation of autoantibodies to centromere proteins (CENP) and the emerging importance of antibodies to CENP-F // Autoimmun. Rev. — 2011. — Vol. 10, N 4. — P. 194–200.
21. *Gershwin M.E., Mackay I.R.* The Causes of Primary Biliary Cirrhosis: Convenient and Inconvenient Truths // Hepatology. — 2008. — Vol. 47, N 2. — P. 737–745.
22. *Gershwin M.E., Selmi C., Worman H.J.* et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients // Hepatology. — 2005. — Vol. 42, N 6. — P. 1194–1202.
23. *Howel D., Fischbacher C.M., Bhopal R.S.* et al. An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis // Hepatology. — 2000. — Vol. 31. — P. 1055–1060.

24. Jochen Mattner, Javid P. Mohammed. Autoimmune disease triggered by infection with alphaproteobacteria // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 5, N 4. – P. 369–379.
25. Kaplan M.M., Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, N 12. – P. 1261–1273.
26. Kita H., Matsumura S., He X.S. et al. Quantitative and functional analysis of PDC-E2-specific autoreactive cytotoxic T lymphocytes in primary biliary cirrhosis // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 1231–1240.
27. Kyung-Ah Kim, Sook-Hyang Jeong. The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis // *Korean J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 17, N 3. – P. 173–179.
28. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R. et al. Primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50, N 1. – P. 291–308.
29. Mayo M.J. Natural history of primary biliary cirrhosis // *Clin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 12. – N 2. – P. 277–288.
30. Morshed A., Nishioka M., Saito I. et al. Increased expression of Epstein-Barr virus in primary biliary cirrhosis patients // *Gastroenterologia Japonica.* – 1992. – Vol. 27, N 6. – P. 751–758.
31. Muratori L., Granito A., Muratori P. et al. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value // *Clin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 12. – P. 261–276.
32. Nancy Agmon-Levin, Bat-sheva Porat Katz, Yehuda Shoefeld. Infection and primary biliary cirrhosis // *IMAJ.* – 2009. – Vol. 12. – P. 112–115.
33. Oertelt S., Lian Z.X., Cheng C.M. et al. Antimitochondrial antibodies and primary biliary cirrhosis in TGF-beta receptor II dominant-negative mice // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, N 3. – P. 1655–1660.
34. Olafsson S., Gudjonsson H., Selmi C. et al. Antimitochondrial antibodies and reactivity to N. aromaticivorans proteins in Icelandic patients with primary biliary cirrhosis and their relatives // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, N 11. – P. 2143–2146.
35. Pan Zhao, Yukun Han. Low incidence of positive smooth muscle antibody and high incidence of isolated IgM elevation in Chinese patients with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome: a retrospective study // *BMC Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 12, N 1. – P. 1–4.
36. Parikh-Patel A., Gold E.B., Worman H. et al. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the United States // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33, N 1. – P. 16–21.
37. Prince M.I., Ducker S.J., James O.F. Case-control study of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations // *Gut.* – 2010. – Vol. 59. – P. 508–12.
38. Roman Riegera, M. Eric Gershwin. The X and Why of xenobiotics in primary biliary cirrhosis // *J. Autoimmun.* – 2007. – Vol. 8, N 2–3. – P. 76–84.
39. Selmi C., Balkwill D.L., Invernizzi P. et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38. – P. 1250–1257.
40. Selmi C., Invernizzi P., Zuin M. et al. Genes and (auto) immunity in primary biliary cirrhosis // *Genes Immun.* – 2005. – Vol. 6. – P. 543–556.
41. Selmi C., Zuin M., Gershwin M.E. The unfinished business of primary biliary cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49, N 3. – P. 451–460.
42. Toussiot E., Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 22, N 5. – P. 883–896.
43. Vilagut L., Pares A., Vinas O. et al. Antibodies to mycobacterial 65 kD heat shock protein cross-react with the main mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 27. – P. 667–672.
44. Xie W., Snyder M. Two short autoepitopes on the nuclear dot antigen are similar to epitopes encoded by the Epstein-Barr virus // *PNAS.* – 1995. – Vol. 92, N 5. – P. 1639–1643.

УДК [616.36-002.12:578.891]-06

Риск прогрессирования и причины летального исхода при хроническом вирусном микст-гепатите

К.И. Есмембетов, Д.Т. Абдурахманов, А.В. Одинцов, Н.А. Мухин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, кафедра терапии и профзаболеваний медико-профилактического факультета

Risk of progression and the cause of mortality at chronic viral mixed-hepatitis

K.I. Yesmembetov, D.T. Abdurakhmanov, A.V. Odintsov, N.A. Mukhin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, chair of internal diseases and occupational medicine, faculty of preventive medicine

Цель исследования. Оценить риск развития и выявить прогностические факторы декомпенсации, формирования *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) и печеночно-связанной смертности у больных хроническим вирусным микст-гепатитом.

Материал и методы. В исследование включены 82 пациента с гепатитом D, 56 – с гепатитом В+С и 20 – с гепатитом В+С+D, наблюдавшихся в период с 01.2002 г. по 12.2011 г.

Результаты. За период наблюдения развитие декомпенсации отмечено у 45,1; 8,9 и 62,5% больных с компенсированным циррозом печени из групп D, BC и BCD соответственно. Пятилетний риск декомпенсации составлял 62, 27 и 60%. У 5,7% пациентов развилась ГЦК, прогностическим фактором было повышение содержания α -фетопротеина.

Aim of investigation. To estimate risk of development of liver function decompensation, *hepatocellular carcinoma* (HCC) development and prognostic factors of liver-related mortality in patients with chronic viral mixed-hepatitis.

Material and methods. 82 patients with hepatitis D, 56 – with hepatitis B+C and 20 – with hepatitis B+C+D, followed-up from Jan 2002 to Dec 2011, were included in the study.

Results. During follow-up, decompensation occurred in 45.1, 8.9 and 62.5% of patients with compensated liver cirrhosis in groups D, BC and BCD, respectively. The 5-year risk of decompensation was 62%, 27% and 60%. HCC developed in 5.7% of patients, high AFP being the only predictor of HCC. The 5-year risk of HCC was 3.8%, 3.5% and 0%, respectively.

Есмембетов Кахарман Избасарович – аспирант кафедры терапии и профзаболеваний медико-профилактического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Контактная информация: kyesmembetov@gmail.com; 119992, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ № 3 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ

Yesmembetov Kakharman I. – PhD fellow of chair of internal diseases and occupational medicine, faculty of preventive medicine, Sechenov First Moscow state medical university, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: kyesmembetov@gmail.com; 119992, Moscow, Rossolimo street, 11, bld 5. Tareyev Clinic of nephrology, internal diseases and occupational medicine, UCH N 3 Sechenov First Moscow state medical university, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Абдурахманов Джамал Тинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профзаболеваний медико-профилактического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Контактная информация: abdjamal@mail.ru; 119992, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ № 3 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ

Abdurakhmanov Dzhamal T. – MD, PhD, professor of chair of internal diseases and occupational medicine, faculty of preventive medicine, Sechenov First Moscow state medical university, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: abdjamal@mail.ru; 119992, Moscow, Rossolimo street, 11, bld 5. Tareyev Clinic of nephrology, internal diseases and occupational medicine, UCH N 3 Sechenov First Moscow state medical university, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Пятилетний риск развития ГЦК в группах составил 3,8, 3,5 и 0%, умерли 17,1, 1,8 и 20% больных соответственно, пятилетняя выживаемость составила 90, 97 и 82%.

Выводы. У больных хроническим вирусным микст-гепатитом декомпенсация с развитием печеночной недостаточности, а не развитие ГЦК, в большинстве случаев определяет прогноз и является основной причиной печеночно-связанной смертности.

Ключевые слова: микст-гепатит, сочетанный гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, декомпенсация, гепатит В, гепатит С, гепатит дельта.

В мире насчитывается более 500 млн лиц, инфицированных вирусами гепатитов В, С и дельта. У части этих больных отмечается микст-инфекция ввиду общих путей передачи. По разным данным, из более чем 350 млн больных хроническим гепатитом В у 7–15 и 5% одновременно обнаруживаются маркеры HCV- и HDV-инфекции соответственно [4, 11]. Хронический вирусный микст-гепатит отличается более тяжелым течением и прогнозом с частым исходом в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [2, 4]. Несмотря на большое число исследований, многие вопросы, связанные с вирусными микст-гепатитами, в первую очередь естественное течение и прогноз, особенно в условиях российской популяции, остаются недостаточно изученными.

Целью исследования были сравнительная клиническая характеристика различных форм хронического вирусного микст-гепатита, оценка риска развития и выявление прогностических факторов декомпенсации, формирования ГЦК и печеночно-связанной смертности.

Материал и методы исследования

В исследование были включены больные, наблюдавшиеся в клинике нефрологии, терапии и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ПМГМУ им. И.М. Сеченова в период с января 2002 г. по декабрь 2011 г. Критерием включения было наличие в сыворотке крови маркеров гепатита С (анти-HCV и РНК HCV) и/или дельта (анти-D и РНК HDV) у HBsAg (+) пациентов.

В соответствии с профилем вирусных маркеров больные были разделены на следующие группы:

- группа D – с HDV-инфекцией;
- группа BC – с маркерами HBV- и HCV-инфекции;
- группа BCD – с маркерами HBV-, HCV- и HDV-инфекции.

У всех пациентов проведены: детальное изучение анамнеза, физическое обследование, кли-

17,1%, 1,8% and 20% of patients died in groups D, BC and BCD, respectively, 5-year survival rate was 90%, 97% and 82%.

Conclusions. In patients with chronic viral mixed hepatitis it is decompensation with liver failure development that determines prognosis and is principal cause of liver-related mortality in the most cases, not HCC development.

Key words: mixed-hepatitis, combined hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, decompensation, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis delta.

нические исследования крови и мочи, биохимический анализ – аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий белок с электрофорезом белков, билирубин, холинэстераза, креатинин, азот мочевины, иммунологическое исследование – иммуноглобулины, α -фетопротеин, антиядерные антитела, криоглобулины, С-реактивный белок (СРБ), исследование показателей коагулограммы – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), МНО. Маркеры HBV, HCV и HDV в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, ДНК HBV, РНК HCV и РНК HDV – методом полимеразной цепной реакции. У всех больных выполнены ультразвуковое исследование брюшной полости (при необходимости – мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография с контрастным усилением), эзофагогастродуоденоскопия по показаниям. У 45 (28,5%) больных оценивалась степень фиброза печени методом биопсии и эластометрии (Fibroscan, Echosens, Paris, France). Диагноз цирроза устанавливали на основании биопсии печени/эластометрии и/или клинико-лабораторных методов исследования.

Статистические расчеты проводили с помощью пакета SPSS v.17 (IBM Corporation, New York, USA). Достоверность различий оценивали с помощью H -теста Краскела–Уоллиса для независимых выборок в случае ненормального распределения последних. Для количественных признаков при нормальном распределении достоверность различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (onewayANOVA). Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивали при помощи критерия χ^2 , учитывались значения $p \leq 0,05$. При величинах p в пределах от 0,05 до 0,15 результат рассматривали как тенденцию к различию.

Для определения влияния отдельных факторов на прогноз заболевания и выживаемость применял-

Таблица 1

Общая характеристика больных

Показатель	Группа D	Группа BC	Группа BCD	p по ANOVA
Возраст, лет	40,7±13,8	42,4±15,4	33±9,4	0,039
Количество мужчин, %	50,0	57,1	90,0	0,005
Индекс массы тела	24,4±3,9	25,2±4,6	24,4±3,1	0,831

ся многофакторный логистический регрессионный анализ. При оценке уравнений регрессии использовался метод обратного пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Риск развития декомпенсации, ГЦК и печеночно-связанной смертности оценивались с помощью теста по Каплану–Мейеру.

Результаты исследования

Эпидемиологический анализ

С января 2002 г. по декабрь 2011 г. в клинике наблюдалось 495 HBsAg (+) пациентов. Маркеры HDV-, HCV-инфекции и всех трех вирусов гепатита были выявлены у 82 (16,6%), 56 (11,3%) и 20 (4%) обследованных соответственно. Обращает внимание статистически достоверный более молодой возраст больных и значительное преобладание мужчин ($p=0,005$) в группе BCD ($p=0,039$) – табл. 1.

Изучение факторов риска инфицирования показало значительную распространенность внутривенной наркомании у больных в группах BC и BCD, в последней она была преобладающей (рис. 1). У 12 (7,6%) пациентов установить факторы риска инфицирования не удалось.

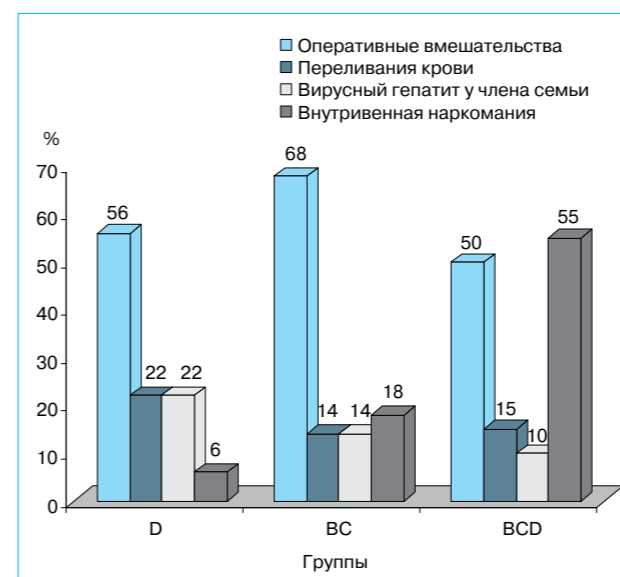


Рис. 1. Распределение факторов риска инфицирования при различных формах вирусного микст-гепатита

Клинический анализ

По основным биохимическим и иммунологическим показателям более высокая активность печеночного процесса установлена у больных групп D и BCD (табл. 2).

Наличие маркеров HDV-инфекции также ассоциировалось с более выраженным фиброзом (рис. 2), у 67 и 40% больных из групп D и BCD отмечалась стадия цирроза. Обращает внимание наличие ЦП у значительной части больных в группе BCD несмотря на достоверно более молодой возраст пациентов по сравнению с остальными группами.

Декомпенсация ЦП

В группе D у 37 (45,1%) больных (средний возраст 45,1 года, мужчин 43,2%) с компенсированным ЦП в период наблюдения было отмечено развитие декомпенсации печеночного процесса. Развитие декомпенсации в группе BC обнаружено у 5 (8,9%) больных, средний возраст 50,4 года, мужчин было 80%. В группе BCD таких больных было 5 (62,5%), средний возраст 38,6 года, мужчин 80%.

Средний промежуток времени между диагностированием ЦП и развитием первого эпизода декомпенсации по группам составлял соответственно 3,7±2,7; 5,3±3,5 и 4,3±3,0 года.

Во всех группах первым проявлением декомпенсации печеночной функции оказался асцит (74,5%), реже – желтуха (10,6%), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (8,5%) и печеночная энцефалопатия (6,4%). Среди прогностических факторов развития декомпенсации при многофакторном регрессионном анализе выявлены: гипоальбуминемия и повышение уровня IgG (для группы D), только гипоальбуминемия (для группы BC) и гипотромбинемия и повышение уровня IgG (для группы BCD) – табл. 3.

Анализ риска декомпенсации в зависимости от формы микст-гепатита показал, что 5-летний риск у больных групп D, BC и BCD составлял 62, 27 и 60% соответственно (рис. 3).

Развитие ГЦК

В группе D ГЦК сформировалась у 8 (9,8%) больных (средний возраст 50,8 года, мужчин 50%). Средняя длительность заболевания на момент ее диагностирования составила 28±9,7 года. По данным многофакторного регрессионного

Таблица 2

Данные лабораторных исследований

Показатель	Группа			p по ANOVA
	D	BC	BCD	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	97,7 (29; 390)	214 (57; 343)	160 (44; 266)	<0,000
АлАТ, ЕД/л	78 (22; 558)	47 (8; 405)	91,5 (28; 686)	<0,000
АсАТ, ЕД/л	80,5 (25; 481)	37 (8; 160)	75 (22; 273)	<0,000
Альбумин, г/л	38 (21; 53)	43 (19; 51)	45 (29; 52)	<0,000
γ -глобулины, г/л	20,9 (5,1; 35,7)	13,8 (3,6; 35,2)	18 (9,7; 41,1)	<0,000
Билирубин общий, мкмоль/л	21 (0; 526)	11 (1,7; 147)	18,9 (1,7; 71,8)	<0,000
ГГТП, ЕД/л	61 (11; 352)	28,5 (11; 457)	50 (13; 231)	0,097
Холинэстераза, ЕД/л	4531 (834; 20609)	7758 (1056; 23966)	6781 (1539; 11598)	<0,000
ПТИ, %	84 (58; 107)	98 (54; 116)	89 (66; 99)	<0,000
α -фетопротеин, нг/мл	5,2 (0; 216)	1,8 (0; 6,4)	3,6 (0,2; 22,1)	<0,000
IgG, мг/дл	2355 (900; 4500)	1730 (350; 5600)	2000 (830; 6120)	<0,000

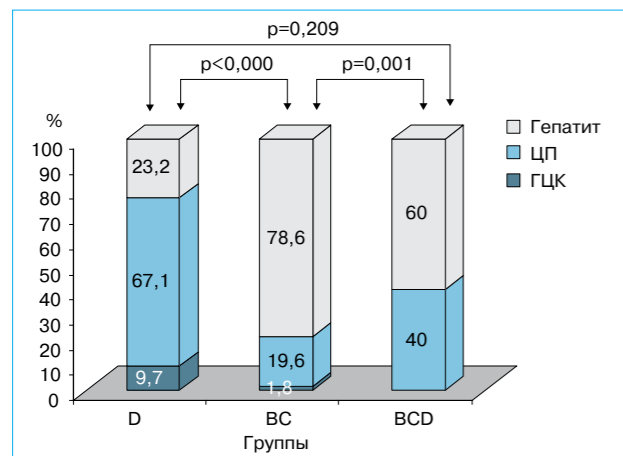


Рис. 2. Стадия печеночного процесса

анализа, единственным достоверным предиктором ГЦК оказалось повышение уровня α -фетопротеина (табл. 4).

Развитие ГЦК в группе BC отмечено у 1 мужчины 43 лет, длительность заболевания на момент диагностирования составила 26,5 года. По данным многофакторного анализа ни один из предикторов не достиг уровня статистической достоверности, гипоальбуминемия имела тенденцию к различию (см. табл. 4).

В группе BCD ГЦК не выявлена. Пятилетний риск развития ГЦК у больных из групп D, BC и BCD составил 3,8, 3,5 и 0% соответственно (рис. 4).

Выживаемость

За период наблюдения в группе D умерли 14 (17,1%) больных (средний возраст 46,7 года, мужчин 64,3%). Причинами смерти были печеночная недостаточность с развитием комы (6; 42,9%), развитие ГЦК (6; 42,9%), 1 пациентка скончалась от желудочно-кишечного кровотечения, еще 1 – после ортотопической трансплантации печени. По данным многофакторного регрессионного анализа, значимыми предикторами печеночно-связанной смертности оказались гипербилирубин- и гипоальбуминемия (табл. 5).

В группе BC за период наблюдения вследствие развившейся ГЦК умер 1 больной – мужчина 43 лет. Ни один из предикторов, по данным многофакторного анализа, не достиг статистически достоверной значимости, гипоальбуминемия демонстрировала тенденцию к различию (см. табл. 5).

Среди скончавшихся в группе BCD были 4 (20%) пациента (средний возраст 35 лет, все мужчины). Причинами смерти стали: печеночная недостаточность – у 3 (75%) больных и пневмония

Таблица 3

Предикторы декомпенсации

Группа	Предикторы	β	Sig.	Exp (B) (95% ДИ)
D	Альбумин	-0,418	0,020	0,658(0,463–0,935)
	IgG	0,001	<i>0,079</i>	1,001 (1,000–1,003)
BC	Альбумин	-0,429	<i>0,063</i>	0,651 (0,414–1,023)
BCD	Протромбиновый индекс	-0,323	<i>0,073</i>	0,724 (0,508–1,031)
	IgG	0,002	<i>0,141</i>	1,002 (0,999–1,004)

Примечание. Полужирным шрифтом выделено статистически значимое различие, курсивом – тенденция к различию.

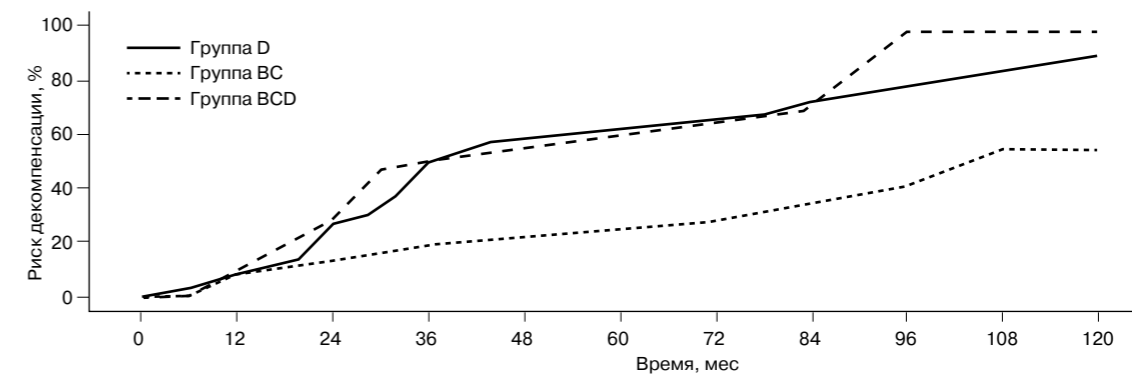


Рис. 3. Риск декомпенсации в зависимости от формы вирусного микст-гепатита

Предикторы развития ГЦК

Группа	Предикторы	β	Sig.	Exp (B) (95% ДИ)
D	α -фетопротеин	0,030	0,042	1,031 (1,001–1,061)
BC	Альбумин	-0,220	0,108	0,802 (0,613–1,050)

Примечание. То же, что в табл. 3.

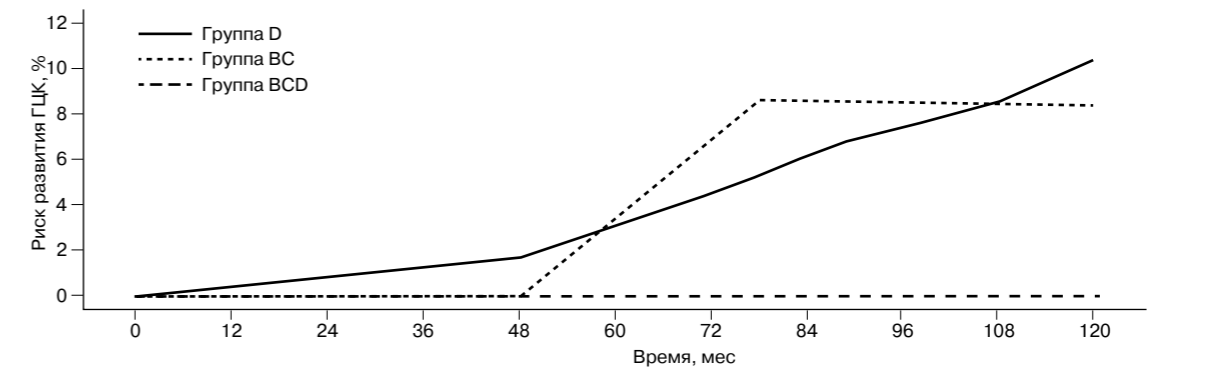


Рис. 4. Риск развития ГЦК в зависимости от формы вирусного микст-гепатита

– у 1 (25%) больного. Достоверным предиктором печеночно-связанной смертности была тромбоцитопения; гипербилирубинемия и СРБ имели тенденцию к различию (см. табл. 5).

Пятилетняя выживаемость у больных из групп D, BC и BCD составила 90, 97 и 82% соответственно (рис. 5).

Обсуждение результатов исследования

Хронический вирусный микст-гепатит остается серьезной проблемой для здравоохранения. Из более чем 350 млн больных гепатитом В в мире у 7–15 и 5% имеются маркеры HCV- и HDV-инфекции соответственно [4, 11]. Из 495 HBsAg (+) пациентов, наблюдавшихся в нашей клинике в период с 2002 по 2011 г., маркеры HDV-, HCV-инфекции и одновременно всех трех вирусов выявлялись соответственно у 16,6, 11,3 и 4%. Эти

данные сопоставимы с более ранними исследованиями. Так, у 327 HBsAg (+) больных, наблюдавшихся в клинике с 1994 по 2007 г., маркеры HDV-инфекции и всех трех вирусов одновременно обнаруживались соответственно у 19,5 и 4,3% пациентов [2].

Возраст больных в группах D и BC в нашем исследовании был сравним, однако пациенты из группы BCD были статистически достоверно моложе ($p=0,039$). Изучение эпидемиологического анамнеза позволило установить факторы риска инфицирования у 146 (92,4%) больных. Наиболее частыми путями инфицирования оказались оперативные вмешательства (59,5%), внутривенная наркомания (19,6%), переливание крови (18,4%) и наличие вирусного гепатита у члена семьи (17,7%). Преобладание внутривенной наркомании выявлено в группе BCD (55%), в группе BC это было вторым наиболее распространенным фактором риска (18,3%). Важность наркомании как

Таблица 5

Предикторы печеночно-связанной смертности

Группа	Предикторы	β	Sig.	Exp (B) (95% ДИ)
D	Билирубин	0,042	0,006	1,043 (1,012–1,075)
	Альбумин	–0,160	0,048	0,852 (0,728–0,999)
BC	Альбумин	–0,220	0,108	0,802 (0,613–1,050)
BCD	Тромбоциты	–0,043	0,032	0,958 (0,921–0,996)
	Билирубин	0,205	0,102	1,227 (0,960–1,568)
	СРБ	–1,946	0,121	0,143 (0,012–1,667)

Примечание. То же, что в табл. 3.

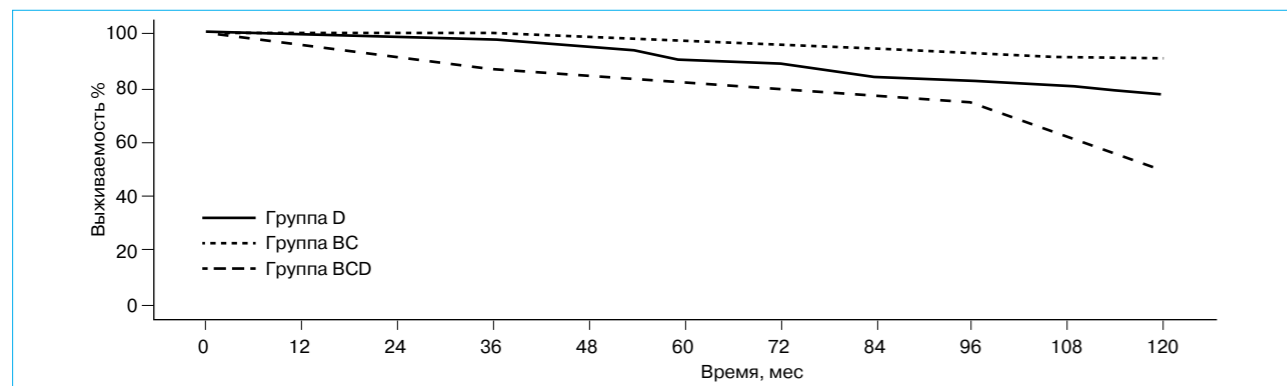


Рис. 5. Выживаемость в зависимости от формы вирусного микст-гепатита

значимого фактора риска у молодых больных вирусным микст-гепатитом отмечается и в других исследованиях [2–5].

У пациентов из групп D и BCD по сравнению с группой BC имелась более высокая активность печеночного процесса. Наличие маркёров HDV-инфекции ассоциировалось с более выраженным фиброзом (стадия ЦП выявлена у 67 и 40% больных в группах D и BCD соответственно) по сравнению с обследуемыми из группы BC ($p < 0,05$). Обращает внимание следующее: несмотря на более молодой возраст у 40% больных в группе BCD отмечался цирроз печени, что может отражать высокую активность печеночного процесса. Последнее (вместе со значительным преобладанием мужчин в группе, молодым возрастом больных и внутривенной наркоманией в качестве основного фактора инфицирования) может рассматриваться как черта, свойственная для HBV-, HCV-, HDV-микст гепатита.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о сравнительном прогнозе различных форм вирусного микст-гепатита противоречивы. В тайваньской популяции риск развития ЦП, декомпенсации и печеночно-связанная смертность среди больных с HBV-, HCV-микст-гепатитом были значительно выше, чем у больных с HDV-инфекцией [9]. В исследовании итальянских авторов получены противоположные результаты – цирроз диагностирован у 29 и 43% пациентов с HBV-, HCV-микст-гепатитом и гепатитом дельта соответственно [7].

Некоторые авторы склонны объяснять эти отличия региональными особенностями и преобладающим на данной территории генотипом HDV [10]. Действительно, согласно некоторым сообщениям [13], 1-й генотип HDV, наиболее распространенный в Европе и европейской части России, ассоциируется с более тяжелым течением и прогнозом HDV-инфекции, чем 2-й генотип, доминирующий в Юго-Восточной Азии. Результаты нашего исследования сравнимы с европейскими данными – частота ЦП, риска развития декомпенсации, формирования ГЦК и печеночно-связанная смертность были выше у больных с HDV-инфекцией, чем у пациентов с HBV-, HCV-микст-гепатитом.

Наши наблюдения подтверждают значение декомпенсации в качестве основной причины печеночно-связанной смертности и события, определяющего прогноз у больных хроническим вирусным микст-гепатитом, что соответствует данным аналогичных европейских исследований [6, 8, 12]. Из 74 больных ЦП за период наблюдения в нашей клинике развитие декомпенсации было отмечено у 47, ГЦК – у 9. Многие авторы склонны объяснять этот факт тем, что больные вирусным микст-гепатитом часто умирают от прогрессирующей печеночной недостаточности и других осложнений цирроза, не доживая до ГЦК [1]. Показательным в этом плане является отсутствие случаев ГЦК в нашем исследовании у больных в группе BCD, несмотря на наиболее высокий риск декомпенсации и печеночно-связанной смертно-

сти. По-видимому, это связано с более молодым возрастом пациентов и значительной активностью печеночного процесса, в короткие сроки приводящего к декомпенсации и смерти, до развития ГЦК.

За период наблюдения умерли 19 (12%) больных, из них вследствие причин, не связанных с заболеванием печени, скончался 1 пациент. Пятилетняя выживаемость в группах D, BC и BCD составила 90, 97 и 82% соответственно, что сопоставимо с европейскими данными [6].

Выводы

Таким образом, хронический вирусный микст-гепатит представляет собой преимущественно тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание с высоким риском развития цирроза печени и его осложнений. Декомпенсация с развитием печеночной недостаточности в большинстве случаев определяет прогноз и является основной причиной печеночно-связанной смертности.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. – М.: Геотар-медиа, 2010. – 296 с.
1. Abdurakhmanov D.T. Chronic hepatitis B and D. – М.: Geotar-media, 2010. – 296 p.
2. Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз // Клиническая гепатология. – 2010. – № 1. – С. 47–50.
2. Abdurakhmanov D.T., Krel P.Ye., Lopatkina T.N. et al. Chronic hepatitis D: clinical presentation, course and prognosis // Klin. gepatol. – 2010. – N 1. – P. 47–50.
3. Сюткин В.Е. Клиническая характеристика хронических диффузных заболеваний печени, обусловленных сочетанной инфекцией вирусами гепатита В, С и/или дельта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
3. Syutkin V.Ye. Clinical features of chronic diffuse liver diseases caused by combined hepatitis viruses B, C and/or delta infection Author's abstract. MD degree thesis. – М., 1999.
4. Chu C.J., Lee S.D. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – 23 (4). – P. 512–20.
5. Crockett S.D., Keeffe E.B. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2005. – Sep. – P. 4–13.
6. Fattovich G., Giustina G., Christensen E. et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B // Gut. – 2000. – Vol. 46. – P. 420–426.
7. Gaeta G.B., Stornaiuolo G., Precone D.F. et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 39. – P. 1036–1041.
8. Gheorghe L., Iacob S., Simionov I. et al. Natural history of compensated viral B and D cirrhosis // Rom. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 14 (4). – P. 329–335.
9. Liaw Y.F., Chen Y.C., Sheen I.S. et al. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 1024–1029.
10. Peters M.G. Special populations with hepatitis B virus infection // Hepatology. – 2009. – Vol. 49 (suppl. 5). – P. 146–155.
11. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50 (5). – P. 1043–1050.
12. Romeo R., del Ninho E., Rumi M. et al. A 28-year study of the course of HDV infection: a risk factor for cirrhosis and HCC // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. – P. 1629–1638.
13. Su C.W., Huang Y.H., Huo T.I. et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130 (6). – P. 1625–1635.

УДК [616.36-002.12:578.891]-07:616.153.96-037

Прогностическая значимость уровня ферритинемии у больных хроническим гепатитом С

Н.К. Саркисянц¹, Э.Г. Григорян²¹Клинический центр «Арменикум», Ереван²Реабилитационное отделение Научно-исследовательского института курортологии и физической медицины Министерства здравоохранения Республики Армения

The prognostic value of ferritinemia level in patients with chronic hepatitis C

N.C. Sargsyants¹, E.H. Grigoryan²¹Clinical center «Armenicum», Yerevan²Post-treatment department of the Scientific research institute of balneotherapeutics and physical medicine of Ministry of Healthcare of the Republic of Armenia

Цель исследования. Изучить влияние различных факторов на содержание ферритина в крови больных хроническим гепатитом С (ХГС) и исходного уровня ферритина на эффективность терапии пегилированным интерфероном α -2a (ПЭГ-ИФН α -2a) с рибавирином (РБВ).

Материал и методы. Уровень ферритина определялся у 67 больных ХГС с применением двустороннего твердофазного иммуноферментного метода. У 32 пациентов, получавших ПЭГ-ИФН α -2a и РБВ, он определялся на нулевой точке, на 12-й неделе и по окончании терапии. Логистическая регрессия была применена для изучения влияния ферритина и других переменных факторов на частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Результаты. Повышенный уровень ферритина наблюдался у 34,3% больных, причем достоверно выше он был у мужчин, чем у женщин (326,0 \pm 38,4 против 108,2 \pm 44,7 нг/дл, $p < 0,05$). Средний уровень ферритина у пациентов, включенных в группу ПЭГ-

Aim of investigation. To study the effect of various factors on the blood ferritin level in patients with chronic hepatitis C (CHC) and baseline ferritin level on treatment response rate of pegylated interferon α -2a (PEG-IFN α -2a) combined to ribavirin (RBV).

Material and methods. The level of ferritin was determined in 67 patients with CHC by two solid-phase sandwich immunoenzymatic assays. In 32 patients, who received PEG-IFN α -2a and RBV, it was determined on starting point, on the 12th week and after termination of therapy. Logistical regression has been applied to study effect of ferritin and other variables on frequency of sustained virologic response (SVR).

Results. Elevated ferritin level was revealed in 34,3% of patients, and it was significantly higher in men, than in women (326,0 \pm 38,4 vs 108,2 \pm 44,7 ng/dl, $p < 0,05$). The average level of ferritin in the patients included in PEG-IFN α -2a and RBV group, prior to onset of treatment was normal (241,4 \pm 33,1), on the 12th week of treatment it turn to be elevated in 90% of patients with average level

Саркисянц Нарина Константиновна — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист Клинического центра «Арменикум». Контактная информация: sknarina70@mail.ru; Армения, г. Ереван, 0084, ул. Шерами, 2

Sargsyants Narina С. — MD, infectious disease specialist, Clinical center «Armenicum».

Contact information: sknarina70@mail.ru; Armenia, Yerevan, 0084, Sherami street, 2

Григорян Эдуард Грачиевич — заслуженный деятель науки РА, доктор медицинских наук, профессор, главный гастроэнтеролог МЗ РА, научный руководитель реабилитационного отделения НИИ К и ФМ МЗ РА. Контактная информация: Армения, г. Ереван, 0028, ул. Братьев Орбели, 41

Grigoryan Eduard H. — Honored Scientist of the Republic of Armenia, MD, PhD, professor, chief gastroenterologist of Ministry of Healthcare of the Republic of Armenia, scientific supervisor of the Scientific research institute of balneotherapeutics and physical medicine of Ministry of Healthcare of the Republic of Armenia.

Contact information: Armenia, Yerevan, 0028, Orbeli Brothers street, 41

ИФН α -2a и РБВ, до начала терапии был в норме (241,4 \pm 33,1), на 12-й неделе лечения отмечено его повышение у 90% больных при средней величине 703,5 \pm 133,4 нг/дл ($p = 0,009$ при сравнении с исходной), а по окончании курса лечения повышение наблюдалось у 66,6% больных при среднем значении 473,6 \pm 96,3 нг/дл ($p = 0,044$ при сравнении с исходным, $p = 0,07$ при сравнении с данными 12-й недели). При сопоставлении средних показателей ферритина у больных с УВО на прием ПЭГ-ИФН α -2a в сочетании с РБВ и у пациентов без УВО разница была также заметной, особенно на 12-й неделе.

Выводы. Применение логистического регрессионного анализа показало, что базовый уровень ферритина является независимым предиктором устойчивого вирусологического ответа на терапию пегилированным интерфероном α -2a с рибавирином.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусное лечение, ферритин.

Генез выраженных нарушений метаболизма железа при хроническом гепатите С (ХГС) все еще не до конца ясен, а данные различных исследований весьма противоречивы. При изучении метаболизма железа у этих больных чаще выявляли повышение уровня ферритина и сывороточного железа [2, 3].

Повышенное содержание ферритина, отражая перегрузку железом при ХГС, приводит к усилению липопероксидации и фиброзированию печеночной ткани, следовательно, ферритин является важным маркером течения и прогрессирования ХГС [2, 3, 5]. Возможно, первичная гепатопатия, вызванная вирусом гепатита С (HCV), в дальнейшем приводит к увеличению накопления железа в печеночной ткани, или первичное повышение содержания железа в печени усугубляется действием вируса. Железо, как известно, сохраняется внутри клеток в виде ферритина и гемосидерина, при этом избыток железа приводит к повышению концентрации последних.

Основное место локализации железа в ткани печени — макрофагальные клетки (клетки Купфера и макрофаги воспалительного инфильтрата) [1–3]. В то же время железо, мобилизуемое из ферритина, являясь катализатором окислительных процессов, может индуцировать свободнорадикальные реакции. Было показано, что уровень ферритина достоверно коррелирует с маркерами липопероксидации при ХГС [3, 4]. Повышенная продукция свободных радикалов со снижением цитотоксической активности мононуклеаров периферической крови может стать фактором резистентности к интерферонотерапии, особенно у больных с генотипом 1b [4].

Эффективная терапия интерфероном α сопровождается уменьшением выраженности перегрузки железом, что подтверждает наличие патогенетиче-

of 703,5 \pm 133,4 ng/dl ($p = 0,009$ at comparison to initial level), and after the end of treatment course elevation was observed in 66,6% of patients at average value of 473,6 \pm 96,3 ng/dl ($p = 0,044$ at to starting point, $p = 0,07$ at comparison to the 12-th week data). By comparison of average levels of ferritin in patients with SVR at intake of PEG-IFN α -2a in combination to RBV and in patients without SVR the difference was also apparent, especially at the 12th week.

Conclusions. Application of logistical regression analysis demonstrated, that the baseline ferritin level is independent predictor of sustained virologic response at treatment by pegylated interferon α -2a with ribavirin.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral treatment, ferritin.

ской связи между HCV-инфекцией и нарушением обмена железа [3]. Что касается концентрации железа в печени, то она не является предиктором ответа на интерферонотерапию [7, 8]. Снижение уровня сывороточного железа при лечении пегилированным интерфероном и рибавирином наблюдается независимо от ответа на лечение [2]. Содержание ферритина достоверно отличается у респондеров и нон-респондеров (ответивших и не ответивших на интерферонотерапию), чего нельзя сказать о трансферрине и проценте насыщения трансферрина. Гиперферритинемия при лечении больных ХГС может быть вторичной, являясь следствием вызванной рибавирином гемолитической анемии [3].

Целью исследования явилось изучение влияния различных факторов на содержание ферритина в крови больных ХГС, а также влияния стартового уровня ферритина на эффективность терапии пегилированным интерфероном α -2a (ПЭГ-ИФН α -2a) в сочетании с рибавирином (РБВ).

Материал и методы исследования

Уровень ферритина определяли у 67 больных ХГС с применением двустороннего твердофазного иммуноферментного метода (норма 23,9–336,2 нг/дл). У 32 пациентов, получавших ПЭГ-ИФН α -2a и РБВ, ферритин исследовали в исходном состоянии, на 12-й неделе и по окончании терапии. Статистическая обработка данных проводилась с помощью SPSS 11.0 и Excel. Все показатели представлены в виде средней \pm одно стандартное отклонение ($m \pm SD$) или средней \pm стандартная ошибка ($m \pm SE$). Для всех тестов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для количественных исследований была проведена гипотеза о том, что выборка извлечена

Таблица 1
Уровень ферритинемии у больных ХГС,
включенных в исследование, $m \pm SE$

Критерий	Ферритин, нг/дл
Пол:	
мужской	326,0±38,4*
женский	108,2±44,7
Возраст, лет:	
<30	157,3±32,1
31–40	357,4±50,9
41–50	293,7±90,7
>50	90,6±18,6
Длительность болезни, лет:	
до 5	198,8±45,9
от 5 до 10	251,1±39,1
более 10	546,5±80,8*
ИМТ:	
<25	232,7±14,5
25–30	335,9±63,3
>30	300,6±73,9
Анти-НВсAg:	
есть	249,4±49,2
нет	313,3±49,3
Употребление наркотиков:	
да	326,2±47,6
нет	262,2±52,2
Злоупотребление алкоголем:	
да	340,2±71,7
нет	264,8±40,5

* $p < 0,05$.

из нормально распределенной совокупности с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При оценке значимости различий между группами количественных показателей попарно связанных выборок с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента (paired samples T-test), двух независимых выборок – Levene's Test (independent samples T-test). Непараметрический критерий Манна–Уитни и Уилкоксона использовался в случаях, когда гипотеза о нормальности распределения отвергалась.

Логистическая регрессия была применена с целью изучения влияния различных категориальных и непрерывных переменных факторов, в том числе ферритина, на частоту *устойчивого вирусологического ответа* (УВО). Прогностические факторы включали пол, возраст, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), давность заболевания, интерферонотерапию в прошлом, HBV-пастинфекцию, злоупотребление алкоголем, применение наркотиков, уровень ферритина, вирус-

ную нагрузку и были кодированы как дихотомические или порядковые.

Возраст больных подразделен на следующие категории: до 30, от 31 до 40, от 41 до 50, старше 50 лет. По ИМТ пациенты были разделены на 3 категории: до 25 – нормальная масса тела, от 25 до 30 – ее избыток, более 30 – ожирение. Предположительная давность заболевания разбита на категории до 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет. Пол, интерферонотерапия в прошлом, HBV-пастинфекция, злоупотребление алкоголем и применение наркотиков в анамнезе, повышенный или нормальный уровень ферритина и высокая или низкая вирусная нагрузка рассматривались в качестве дихотомических факторов (да, нет).

Результаты исследования и их обсуждение

Из обследованных нами 67 пациентов с ХГС повышенный уровень ферритина наблюдался у 34,3%. В табл. 1 представлены различия уровня ферритинемии у больных ХГС в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания, ИМТ, HBV-пастинфекции, злоупотребления алкоголем и наркотиками в анамнезе. Изучавшийся показатель был достоверно выше у мужчин, чем у женщин (326,0±38,4 против 108,2±44,7 нг/дл, $p < 0,05$) и при давности заболевания более 10 лет (до 5 лет – 198,8±45,9, до 10 лет – 251,1±39,1 и более 10 лет – 546,5±80,8 нг/дл, $p < 0,05$).

Средний уровень ферритина у больных, включенных в группу ПЭГ-ИФН α -2а и РБВ, до начала терапии был в норме (241,4±33,1), при анализе процентного соотношения у большинства пациентов (78%) он также был в норме (стартовые величины приведены в табл. 2). Однако контрольные данные на 12-й неделе лечения показали повышение содержания ферритина у 90% больных при среднем уровне 703,5±133,4 нг/дл ($p = 0,009$ при сравнении с исходным), а по окончании курса терапии – у 66,6% при среднем значении 473,6±96,3 нг/дл ($p = 0,044$ при сравнении с исходным, $p = 0,07$ при сравнении с данными 12-й недели). Повышение уровня сывороточного ферритина в течение лечения в основном не зависело от гемолиза (сопоставление с показателями красного ростка кроветворения), что скорее всего было связано с активацией тканевых макрофагов в ответ на противовирусную терапию.

При сопоставлении средних показателей ферритина у больных с УВО на прием ПЭГ-ИФН α -2а и РБВ (респондеров) и у пациентов без УВО (нон-респондеров) разница была также заметной, особенно на 12-й неделе лечения: 587,6±114,2 нг/дл у респондеров против 1283±430 нг/дл у нон-респондеров (табл. 3).

С помощью логистического регрессионного анализа из указанных выше прогностических фак-

Таблица 2
Начальные параметры ферритинемии (нг/дл) у больных хроническим гепатитом С
и у больных, получавших ПЭГ-ИФН α -2а с РБВ

Группа обследованных	n	Median	SD	SE	Median	Min	Max	95% CI
Больные ХГС	67	325,2	395,7	48,3	208,2	25,9	2855	230,4–419,9
Больные ХГС, получавшие ПЭГ-ИФН α -2а + РБВ	32	241,4	187	33,1	197,9	25,9	829,1	176,6–306,2

Таблица 3

Уровень ферритинемии (нг/дл) у больных хроническим гепатитом С,
ответивших и не ответивших на лечение ($m \pm SE$)

Группа обследованных	Исходный	12-я неделя	По окончании терапии
Нон-респондеры	455,9±152,1	1283,0±430,0	590,7±201,2
Респондеры	304,8±73,3	587,6±114,2*	450,2±111,1

* $p = 0,045$.

торов УВО установлена значимость лишь таких, как наличие антител к НВсAg и повышенный уровень ферритина. Состоятельность данной модели: $\chi^2 = 7,4$, $df = 2$, $p < 0,025$. Влияние комбинации этих независимых предикторов на исход терапии составило 29% ($r^2 = 0,29$). В среднем у 72% наблюдавшихся больных прогнозирование было правильным. Статистически достоверным оказался только уровень ферритина ($p = 0,036$), в то время как значимость HBV-пастинфекции не была достоверной ($p = 0,086$). Вероятность ответа на терапию:

$$\log \frac{P}{1-P} = 2,18 - 1,64 \text{ HBV}(1) - 1,97 \text{ FERR}(1),$$

где HBV(1) – наличие антител к НВсAg, FERR(1) – повышенный ферритин.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Маевская М.В. Хронический гепатит С и сочетанная патология печени // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 16–21.
1. Буеверов А.О., Маевская М.В. Chronic hepatitis C and combined liver disease // Farmateka. – 2008. – N 13. – P. 16–21.
2. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С. и др. Характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2009. – № 1. – С. 10–17.
2. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Chirsky V.S. et al. Features of iron metabolism in patients with chronic hepatitis C // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. – 2009. – N 1. – P. 10-17.
3. Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С. и др. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 32–36.
3. Mammayev S.N., Lukina Ye.A., Pavlov Ch.S. et al. Scores of iron metabolism and anti-oxidative activity of blood serum in patients with chronic viral hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2003. – Vol. 13, N 2. – P. 32-36.

Выводы

При хроническом гепатите С содержание ферритина достоверно выше у мужчин, а также у пациентов с давностью заболевания более 10 лет.

В процессе лечения пегилированным интерфероном α -2а в сочетании с рибавирином отмечается нарастание уровня ферритина, при этом средние показатели ферритина достоверно выше у нон-респондеров по сравнению с респондерами.

Применение логистического регрессионного анализа показало, что базовый уровень ферритина является независимым предиктором устойчивого вирусологического ответа на терапию пегилированным интерфероном α -2а с рибавирином.

4. Barbaro G., di Lorenzo G., Ribersani M. et al. Serum ferritin and hepatic glutathione concentrations in chronic hepatitis C patients related to the hepatitis C virus genotype // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30 (5). – P. 774–782.
5. Ferrara F., Ventura P., Vegetti A. et al. Serum ferritin as a predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104 (3). – P. 605–616.
6. Garrido Serrano A., Guerrero Igea F.J., Lepe Jimenez J.A. et al. Hepatitis C virus infection, increased serum ferritin and hyperinsulinemia // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2001. – Vol. 93 (10). – P. 639–648.
7. Hofer H., Osterreicher C., Jessner W. et al. Hepatic iron concentration does not predict response to standard and pegylated-IFN/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40 (6). – P. 1018–1022.
8. Rulyak S.J., Eng S.C., Patel K. et al. Relationships between hepatic iron content and virologic response in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100 (2). – P. 332–337.

УДК 616.611-002.2-06:[616.36-002.12:578.891]

Хронический гломерулонефрит смешанного типа у пациентки с HBV-инфекцией

(Клинический случай)

В.С. Адоньева¹, А.Б. Бочкарев¹, О.С. Саурин²¹Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области «Поликлиника № 2»²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Орловский государственный университет»

Chronic glomerulonephritis of the mixed type in patient with HBV-infection (Clinical case)

V.S. Adonyeva¹, A.B. Botchkarev¹, O.S. Saurina²¹ State-funded healthcare institution of the Oryol region «Polyclinic N2»² State educational government-financed institution of higher professional education «Oryol state university»

Цель публикации. Описать клинический случай хронического гломерулонефрита (ХГН), ассоциированного с инфицированием вирусом гепатита В (HBV). Показать эффективность препаратов из группы аналогов нуклеозидов с высокой противовирусной активностью в лечении таких пациентов и важность своевременного назначения противовирусной терапии.

Основные положения. Представленное наблюдение демонстрирует нефрологический дебют длительно бессимптомно протекавшего хронического вирусного гепатита В у пациентки, инфицированной в раннем детском возрасте. Клиническая манифестация заболевания характеризовалась развитием нефротического синдрома, гематурии, артериальной гипертензии. Обращали внимание выраженные периферические отеки, наличие свободной жидкости

The aim of the publication. To present a clinical case of the chronic glomerulonephritis (CGN) associated with hepatitis B virus (HBV) infection. To demonstrate efficacy of nucleoside analogues with high antiviral activity in the treatment of such patients and importance of well-timed prescription of antiviral therapy.

Key points. Presented case shows renal onset of chronic viral hepatitis B, that was previously asymptomatic for long time in patient, who was infected at early childhood. Clinical manifestation of disease was characterized by nephrotic syndrome, hematuria, systemic hypertension. Severe dependent edema, abdominal and pleural effusions, splenomegaly and hypertension up to 160/90 mm Hg drew attention. Laboratory tests revealed markers of HBe-negative HBV-infection, high serum level of HBV DNA replication, severe proteinuria at preserved renal function.

Адоньева Виктория Сергеевна — заведующая отделением инфекционных заболеваний и иммунопрофилактики БУЗ Орловской области «Поликлиника № 2». Контактная информация: ad-viktoria69@yandex.ru; 302040, г. Орел, ул. 8 Марта, д. 2

Adonyeva Victoria S. — head of contagious diseases and immunological prophylaxes department, State-funded healthcare institution of the Oryol region «Polyclinic N 2». Contact information: ad-viktoria69@yandex.ru; 302040, Orel, 8 Marta street, 2

Бочкарев Алексей Борисович — кандидат медицинских наук, главный врач БУЗ Орловской области «Поликлиника № 2». Контактная информация: mlpu2poliklinika@yandex.ru; bochkarev71@mail.ru; 302040, г. Орел, ул. 8 Марта, д. 2

Bochkarev Alexey B. — MD, chief physician of the State-funded healthcare institution of the Oryol region «Polyclinic N 2». Contact information: mlpu2poliklinika@yandex.ru; bochkarev71@mail.ru; 302040, Orel, 8 Marta street, 2

Саурин Ольга Семеновна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по медицинскому образованию, лечебной и профилактической работе ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет».

Контактная информация: saurina051@mail.ru; 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

Saurina Olga S. — MD, PhD, professor, pro-rector for medical education, medical and preventive activity,

State educational government-financed institution of higher professional education «Oryol state university».

Contact information: saurina051@mail.ru; 302026, Orel, Komsomolskaya street, 95

в брюшной и плевральной полостях, АД 160/90 мм рт. ст., спленомегалия. Проведение лабораторных тестов выявило наличие маркеров HBe-негативной HBV-инфекции, высокого уровня репликации ДНК HBV в сыворотке крови, выраженную протеинурию при сохранной азотвыделительной функции почек.

При ультразвуковой эластометрии печени обнаружен выраженный фиброз (F3 METAVIR). На фоне назначенной терапии глюкокортикостероидами впервые зарегистрировано повышение уровня цитолитических ферментов (аланинаминотрансфераза 120 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза 98 ЕД/л). Лечение: энтекавир 0,5 мг в сутки с нормализацией трансаминаз в течение 12 нед, достижением вирусологического ответа (ДНК HBV менее 50 МЕ/мл) на 30-й неделе, сероконверсии по HBe на 42-й неделе терапии.

Выводы. Внепеченочные проявления вирусных гепатитов часто не только маскируют поражение печени, но и во многом определяют прогноз заболевания. Проведение патогенетической терапии ХГН, ассоциированного с HBV-инфекцией, без назначения противовирусного лечения сопровождается риском активации печеночного процесса. Пациентам с поражением почек в рамках хронической HBV-инфекции может быть рекомендована противовирусная терапия препаратами из группы аналогов нуклеозидов, их высокую противовирусную активность иллюстрирует представленное клиническое наблюдение.

Ключевые слова: гепатит В, гломерулонефрит, энтекавир.

Опыт работы многопрофильной клиники показывает как часто приходится утверждать в диагнозе болезни печени, расшифровывая ревматологические, эндокринные, кожные, почечные, гематологические маски хронических гепатитов. Внепеченочные проявления часто не только маскируют поражение печени, но и во многом определяют прогноз заболевания.

Выделяют две основные группы механизмов развития внепеченочных поражений при инфицировании вирусами гепатитов. Первая группа включает патологию, вызванную преимущественно реакциями гиперчувствительности замедленного типа: поражение суставов, мышц, легких, сердца, синдром Шегрена и др. Вторая группа — патологию преимущественно иммунокомплексного генеза, обусловленную васкулитами, которые развиваются из-за повреждающего действия иммунных комплексов, содержащих антигены вируса и антитела к ним [1].

Установление факта внепеченочной репликации *вируса гепатита В* (HBV) способствовало пониманию патогенеза многосистемности поражения при HBV-инфекции и рассмотрению вирусного гепатита не только как инфекционного заболевания печени, но и как системной генерализованной вирусной инфекции. Поражение почек при хронической HBV-инфекции может проявляться

At ultrasound liver elastometry showed severe fibrosis (METAVIR F3). On a background of glucocorticosteroid treatment elevation of cytolytic enzymes (alanine transaminase of 120 U/L, aspartate aminotransferase of 98 U/L) was registered for the first time. Treatment included entecavir 0,5 mg per day for 12 wks with normalization of transaminase levels, virologic response (DNA HBV under 50 ME/ML) at the 30th week, HBe seroconversion at the 42nd week of treatment.

Conclusions. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis frequently not only mask liver disease, but determine prognosis in many respects as well. Pathogenic treatment of HBV-infection associated CGN without antiviral treatment is accompanied by risk of liver disease activation. Patients with renal involvement within the framework of chronic HBV-infection require antiviral therapy by nucleoside analogues, their high antiviral activity is demonstrated by presented clinical case.

Key words: hepatitis B, glomerulonephritis, entecavir.

при клинически явном или латентно протекающем поражении печени [4].

Впервые ассоциация между персистирующей HBs-антигемией и нефротическим синдромом была отмечена в 1971 г. В. Combes и соавт. [6] описали мужчину с посттрансфузионным гепатитом и персистенцией HBsAg в сыворотке крови, у которого через год после начала заболевания печени развился *гломерулонефрит* (ГН), клинически проявляющийся нефротическим синдромом [12].

В ассоциации с инфекцией вируса гепатита В рассматривается несколько гистологических вариантов ГН — мембранозный гломерулонефрит у детей, мезангиокапиллярный гломерулонефрит у взрослых и мезангиопролиферативный гломерулонефрит (IgA-нефропатия) [8].

Ведущее место в патогенезе ГН, ассоциированного с HBV-инфекцией, придают HBsAg, HBeAg, HBeAg [7]. HBV-ассоциированное поражение почек — иммунокомплексный ГН, что подтверждается обнаружением с помощью моноклональных антител HBsAg и HBeAg в гломерулярных депозитах в почке и определением HBsAg в иммунных комплексах, элюированных из почки [11].

У взрослых пациентов гломерулонефрит развивается обычно на фоне длительно существующего *хронического гепатита В* (ХГВ) с признаками активности — как лабораторными, так и морфо-

логическими. Клиническая картина поражения почек при HBV-инфекции отличается большим разнообразием [5].

Поражение почек может опережать, выявляться одновременно или возникать на фоне уже распознанного ХГВ. Ассоциированный ГН может быть и единичным проявлением хронической HBV-инфекции и доминировать в клинической картине, тогда как поражение печени долгое время протекает скрыто [2].

По данным клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, среди 49 больных с поражением почек в рамках хронической HBV-инфекции одинаково часто регистрировались нефротический (41%) и мочевого (47%) синдромы. С большой частотой (61%) наблюдалась гематурия различной степени выраженности, причем у 1/3 этих больных она была ведущим симптомом. Повышение артериального давления зарегистрировано у 20% пациентов, почечная недостаточность выявлена у 6% – у всех быстро прогрессирующего характера [3].

Рассматриваемое наблюдение демонстрирует нефротический дебют клинических проявлений хронической HBV-инфекции с последующей активацией печеночного процесса на фоне применения иммуносупрессивной терапии ГН.

Пациентка К., 30 лет, инженер. Впервые обратилась в отделение инфекционных заболеваний БУЗ Орловской области «Поликлиника № 2» 06.02.2012 г. с жалобами на общую слабость, дискомфорт в эпигастрии.

Из анамнеза заболевания известно, что в октябре 2011 г. проходила медосмотр в поликлинике по месту жительства – патологии не выявлено, анализы в пределах нормы. Спустя месяц внезапно появились выраженные отеки голеней и стоп, АД до 160/100 мм рт. ст., головная боль, тошнота. При обращении к терапевту был диагностирован нефротический синдром: суточная протеинурия 4,4 г/л, общий белок 50,4 г/л, отмечены повышение уровня креатинина крови до 116,3 мкмоль/л, микрогематурия 2–5 в поле зрения (2000/мл по Нечипоренко). С целью онкопоиска выполнено УЗИ молочных желез (выявлен двусторонний фиброаденоматоз) и органов малого таза (обнаружены ретенционная киста правого яичника, параовариальная киста справа).

Госпитализирована в нефрологическое отделение ГБ им. С.П. Боткина г. Орла 25 ноября 2012 г. Диагноз: *хронический гломерулонефрит* (ХГН) смешанного типа, анасарка, двусторонний гидроторакс, дыхательная недостаточность 1 ст., асцит. В ходе обследования впервые выявлены HBsAg, спленомегалия 145×71 мм. 26.11.2012 начато лечение: преднизолон 60 мг/сут, гипотензивная терапия иАПФ, верапамилом, антикоагулянтная терапия (гепарин 20 тыс. ЕД/сут), антиагрегантная терапия (курантил 225 мг/сут)

с положительным эффектом – суточная протеинурия 3,6–2,1–1,32 г, общий белок 50,4–57 г/л, альбумин 34 г/л, креатинин крови 86 мкмоль/л, стабилизировалось АД. При проведении контрольной рентгенографии грудной клетки 02.12.2011 жидкости в плевральной полости не обнаружено, по данным УЗИ брюшной полости от 21.12.2011 свободной жидкости нет, сохранялась спленомегалия 130×60 мм.

В январе 2012 г. пациентка поступила на лечение в нефрологическое отделение клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

На момент поступления сохранялись никтурия, суточная протеинурия 0,45 г, лабильность артериального давления. На фоне приема высоких доз глюкокортикостероидов впервые зарегистрировано повышение уровня ферментов цитолиза – *аланинаминотрансфераза* (АлАТ) 109 ЕД/л, *аспартатаминотрансфераза* (АсАТ) 46 ЕД/л. Пациентка консультирована гепатологом, диагностировавшим хронический вирусный гепатит В, HBe-позитивный, умеренной активности, рекомендовано проведение противовирусного лечения.

В период госпитализации проведена терапия преднизолоном, иАПФ, селективными бета-блокаторами, курантилом. В результате лечения суточная протеинурия имела стойкую тенденцию к уменьшению, что позволило начать снижение дозы кортикостероидов по 2,5 мг в 5 дней.

Эпидемиологический анамнез: оперативные вмешательства и контакт с больными вирусными гепатитами пациентка отрицает, в возрасте полутора лет в реанимационном отделении детской областной больницы проводились гемотрансфузии по поводу тяжелой формы гриппа.

При осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски с множественными участками гипер- и депигментации округлой формы в подмышечных областях и на плечах вследствие перенесенной стрептодермии (лето 2011 г.), гипергидроз ладоней, акне на лице, увеличение подкожной жировой клетчатки в области щек. Видимых отеков не выявлено, периферические лимфоузлы не пальпировались. Грудная клетка по форме правильная. Перкуторно по всем полям легочный звук. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Перкуторно границы сердца в норме. Пульс ритмичный, удовлетворительно наполнения, 80 ударов в минуту, АД 120/70 мм рт. ст. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, участвует в дыхании, правильной конфигурации, симметричный. При мануальном исследовании брюшной полости отмечается слабая болезненность в эпигастрии. Размеры печени по Курлову: 11–9,5–7 см, длинник селезенки 9 см, поколачивание по поясничной



Изображения, полученные при ультразвуковой эластометрии печени

области безболезненное. Физиологические отправления в норме.

При обследовании выявлен высокий уровень репликации ДНК HBV ($1 \cdot 10^8$ МЕ/мл), HBe-позитивный вариант хронической HBV-инфекции,

умеренная активность цитолитических ферментов (АлАТ 120 ЕД/л, АсАТ 98 ЕД/л). При проведении эластографии печени – выраженный фиброз (F3 METAVIR) – см рисунок.

Проведено трехкратное измерение эластичности печени с последующим усреднением полученных значений (усредненное среднее значение эластичности печени составило 9,7 кПа, усредненное минимальное – 8,5 кПа, усредненное среднее квадратичное отклонение – 0,5). Заключение: найденные значения могут соответствовать степени фиброза F3 по шкале METAVIR

В представленном случае речь идет о достаточно давнем инфицировании вирусом гепатита В (данные эпидемиологического анамнеза, выраженный фиброз печени) и возможным участии вируса в инициации почечного процесса. Это допущение позволило сформулировать следующий клинический диагноз: хронический гепатит В, HBe-положительный, с высоким уровнем виремии (ДНК HBV $1 \cdot 10^8$ МЕ/мл), умеренной активности, выраженным фиброзом (F3 METAVIR), HBV-ассоциированный гломерулонефрит смешанного типа с сохраненной азотвыделительной функцией почек, медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Принято решение о продолжении патогенетической и симптоматической терапии, начале противовирусного лечения.

В исследованиях по лечению пациентов с HBV-инфекцией и поражением почек показана низкая эффективность препаратов интерферона [10]. Кроме того, применение ИФН и ПЭГ-ИФН может вызывать ухудшение иммунологически опосредованных внепеченочных проявлений HBV-инфекции. Число контролируемых исследований противовирусной терапии у данной категории пациентов ограничено, но описаны случаи, при которых она эффективна. Чаще всего применялся ламивудин. Однако в настоящее время предполагается, что энтекавир и тенофовир будут более эффективными у этой группы больных [9].

Пациентке назначены энтекавир 0,5 мг/сут, преднизолон 50 мг/сут (со снижением дозы по 2,5 мг в 5 дней), диротон 20 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, курантил 225 мг/сут, ранитидин 150 мг/сут, натекаль ДЗ, соблюдение бессолевой диеты, питьевого режима. В последующие 12 недель наблюдения отмечались умеренная активность ферментов цитолиза (АлАТ 4–5 N), минимальная протеинурия (0,33–0,42 г) при сохранении азотвыделительной функции почек. Положительная динамика лабораторных показателей на фоне лечения представлена в таблице.

Преднизолон был отменен к 14.05.2012, что совпало с достижением биохимической ремиссии и вирусологического ответа на лечение (уровень виремии снизился на 4 \log_{10}). Авиремия зарегистрирована на 30-й неделе противовирусного лече-

Динамика лабораторных показателей у пациентки К.

Показатель	24.01	17.02*	21.03	17.04	14.05	13.06	17.07	16.08	19.09
АлАТ, ЕД/л	120	91	93	78	49	30	24	16	14
АсАТ, ЕД/л	98	52	114	84	46	36	22	12	16
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	319	291	285	245	175	161	160	138	116
Билирубин, мкмоль/л	12,7	10,0	9,1	8,4	6,8	8,0	8,8	8,6	8,0
Креатинин, мкмоль/л	116	105	88	86	77	70	86	105	96
Мочевина, ммоль/л	6,2	5,4	5,6	5,0	6,0	5,6	5,8	6,2	5,0
Содержание белка в моче, г/л	0,24	0,165	0,03	Следы	—	—	—	—	—
Уровень вирусемии, МЕ/мл	1·10 ⁸				6,8·10 ⁴			887	<50

*Начало терапии энтекавиром.

ния (ДНК HBV менее 50 МЕ/мл), на 42-й неделе — сероконверсия по HBeAg.

В настоящее время пациентка продолжает терапию энтекавиром, сохраняется биохимическая и вирусологическая ремиссия, отмечается стойкая нормализация АД, купирован нефротический синдром. Планируется консолидация противовирусной терапии в течение 24–48 мес.

Выводы

Обследование на вирусы гемоконтактных гепатитов необходимо проводить всем пациентам с хроническим гломерулонефритом для исключения вирусиндуцированного поражения почек и определения тактики лечения с применением этиотропных препаратов.

У HBV-положительных пациентов должен быть выполнен весь объем диагностических исследова-

ний для уточнения стадии HBV-инфекции и степени патологических изменений в печени.

Проведение патогенетической терапии ХГН, ассоциированного с HBV-инфекцией, без назначения противовирусного лечения сопровождается риском активации печеночного процесса при длительной иммуносупрессии и опасностью развития рецидивов почечного процесса после отмены кортикостероидов.

Пациентам с поражением почек в рамках хронической HBV-инфекции может быть рекомендована противовирусная терапия препаратами из группы аналогов нуклеозидов с высокой противовирусной активностью (энтекавир) до достижения биохимической и вирусологической ремиссии с последующей консолидацией лечения.

Безусловной является необходимость тщательного клинико-лабораторного мониторинга противовирусной и патогенетической терапии у данной категории пациентов.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т., Русских А.В. Внепеченочные проявления хронической HBV-инфекции // Клини. фармакол. — 2003. — № 1. — С. 18–22.
1. Abdurakhmanov D.T., Russkikh A.V. Extrahepatic of manifestation of chronic HBV-infection // Klin. farmakol. — 2003. — N 1. — P. 18–22.
2. Апросина З.Г., Попова И.В., Крель П.Е. и др. Своеобразное течение хронической генерализованной инфекции вируса гепатита В (клинико-морфологическое наблюдение) // Тер. арх. — 1996. — № 11. — С. 16–19.
2. Aprošina Z.G., Popova I.V., Krel' P.Ye. et al. The unique course of a chronic generalized infection with the hepatitis B virus (clinic-morphological observation). // Ter Arkh. — 1996. — N 11. — P. 16–19.
3. Козловская Л.В., Тэгай С.В., Малышко Е.Ю. и др. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 7. — С. 32–35.
3. Kozlovskaya L.V., Tegay S.V., Malysheko Ye.Yu. et al. Renal disease associated with hepatitis B and C viruses // Consilium medicum. — 2002. — Vol. 4, N 7. — P. 32–35.
4. Косминкова Е.Н., Козловская Л.В. Особенности поражения почек при хронических диффузных заболеваниях печени, обусловленных вирусом гепатита В // Тер. арх. — 1992. — № 6. — С. 43–46.
4. Kosminkova EN, Kozlovskaya LV. Pattern of kidney involvement in chronic diffuse liver diseases due to the hepatitis B virus Ter Arkh. — 1992. — N 6. — P. 43–46.

5. Лопаткина Т.Н., Краснова Т.Н. Поражение почек при хронических заболеваниях печени // Клини. гепатол. — 2006. — Т. 2, № 3. — С. 15–21.
5. Lopatkina T.N., Krasnova T.N. Renal involvement in chronic liver diseases // Klin. gepatol. — 2006. — Vol. 2, N 3. — P. 15–21.
6. Abbas N.A., Pitt M.A., Green A.T. et al. // Nephrol. Dial. Transp. — 1999. — Vol. 14. — P. 1272–1275.
7. Baig S., Alamgir M. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus // J. Coll. Physicians Surg. Pak. — 2008. — Vol. 18, N 7. — P. 451–457.
8. Cacob P., Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2009. — Vol. 35, N 1. — P. 125–137.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 57. — P. 167–185.
10. Lisker-Melman M., Webb D., Di Bisceglie A.M. et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: treatment with recombinant human alpha-interferon // Ann. Intern. Med. — 1989. — Vol. 3. — P. 479–483.
11. Takeda S., Kida H. et al. Characteristics of glomerular lesions in hepatitis B virus infections // Am. J. Kid. Dis. — 1988. — Vol. 11. — P. 57–62.
12. Terrier B., Cacob P. Hepatitis B virus, extrahepatic immunologic manifestations and risk of viral reactivation // Rev. Med. Interne. — 2011. — Vol. 32, N 10. — P. 622–627.

УДК 616.35-006.6

Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы

О.И. Кит

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

Issue of colorectal cancer at the beginning of XXI century: achievements and prospects

O.I. Kit

Federal state-funded institution «Rostov Research Oncology Institute» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Провести анализ публикаций, посвященных значимым достижениям в лечении больных колоректальным раком.

Основные положения. Определены основные успехи в лечении колоректального рака: совершенствование хирургической техники, выполнение тотальной мезоректумэктомии и расширенных лимфодиссекций, применение сшивающих аппаратов при передних резекциях прямой кишки, лапароскопическая техника операций, совершенствование техники облучения и интеграция с химиотерапией, разработка и внедрение новых химиотерапевтических препаратов, применение таргетной терапии. Определены имеющиеся проблемы в лечении колоректального рака: низкая выявляемость ранних стадий, обследование и лечение онкологических больных не онкологами, широкая пропаганда средствами массовой информации методов народной медицины.

Заключение. Дальнейшее внедрение научных достижений в клиническую практику, модернизация здравоохранения будут способствовать новым достижениям в лечении больных колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, хирургия, лучевая терапия, химиотерапия.

The aim of review. To analyze publications devoted to significant advances in treatment of colorectal cancer.

Key points. Essential successes in colorectal cancer treatment are determined: improvement of surgical technique, performance of total mesorectumectomy and expanded lymph node dissections, application of staplers at anterior resection, laparoscopic surgery, improvement of radiation technique and its integration with chemotherapy, development and introduction of new chemotherapeutic agents, application of targeted therapy. Existing problems in treatment of colorectal cancer are determined: low rate of early stage detection, investigation and treatment of cancer patients by non-oncologist doctors, wide promotion of alternative medicine methods by mass media.

Conclusion. The further introduction of scientific advances in clinical practice, modernization of public health services will promote new achievements in treatment of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, surgery, radiation therapy, chemotherapy.

Кит Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. Контактная информация: e-mail: onko-sekretar@mail.ru; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Kit Oleg I. — MD, PhD, professor, director of Federal state-funded institution «Rostov Research Oncology Institute» Ministry of healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: onko-sekretar@mail.ru; 344037. Rostov-on-Don, 14 liniya street, 63

Колоректальный рак (КР) в течение многих десятилетий остается актуальной проблемой онкологии. Это связано как с ростом заболеваемости раком ободочной и прямой кишки, так и со сложностями лечения. Указанные тенденции отмечают и в России, и за рубежом

Сегодня КР занимает третье место в мире по частоте среди всех злокачественных опухолей. Ежегодно в мире регистрируют около 800 тыс. больных раком ободочной и прямой кишки и 440 тыс. смертей от него. В 1990 г в России было выявлено 36,6 тыс. новых случаев КР, в 2000 г. — уже более 47 тыс. Его доля в общей структуре онкозаболеваемости составила 9,6% у мужчин и 11,4% у женщин [7]. В настоящее время число таких больных составило соответственно 11,0% у мужчин и 11,6% у женщин [11]. Таким образом, отмечается неуклонный рост заболеваемости раком толстой и прямой кишки.

Продолжительность жизни при КР увеличивается, что фиксируется с конца 1970-х годов во всех странах. В Европе 5-летняя продолжительность жизни пациентов с впервые выявленным раком ободочной кишки в 1995–1999 гг. составила 54% [30]. Улучшение результатов лечения больных колоректальным раком обусловлено прежде всего совершенствованием методов терапии, в которых за последние полвека произошли существенные изменения.

Главным методом лечения больных КР остается хирургический, и именно в нем произошли кардинальные изменения, которые основаны на углублении познаний об анатомии, опухолевом росте, совершенствовании хирургической техники. Это привело к пересмотру сложившихся онкохирургических подходов к лечению КР и разработке новой концепции, базирующейся на балансе двух принципов — предельно возможного радикализма хирургических вмешательств и максимального сохранения качества жизни больных.

В ряду инновационных хирургических разработок следует упомянуть: расширенную лимфодиссекцию, тотальную мезоректумэктомию, выполнение низких передних резекций прямой кишки, лапароскопические оперативные вмешательства, хирургическое лечение метастатических форм КР.

История лимфодиссекций уходит в начало 20 века, когда в 1908 г. Miles определил основные зоны регионарного метастазирования рака прямой кишки; в дальнейшем исследования особенностей лимфогенного метастазирования были продолжены [27, 31]. В настоящее время признанной является модель метастазирования по трем направлениям — восходящему, латеральному и нисходящему. Соответственно этому были разработаны методики выполнения расширенных лимфодиссекций при КР [22, 41]. Однако продолжают обсуждаться вопросы целесообразности

их применения в связи с неоднозначными результатами влияния на отдаленные исходы лечения и развитие осложнений. Тем не менее, большинство исследователей считают выполнение расширенных лимфодиссекций целесообразным, поскольку лимфогенное метастазирование повышает вероятность прогрессирования заболевания [10]. Для уменьшения нарушений мочевого и половой функций после таких вмешательств разработаны методы сохранения автономных и тазовых нервов [31].

Тотальная мезоректумэктомию, разработанная Richard J. Heald [37], в настоящее время является стандартом хирургического лечения больных раком прямой кишки в странах Европы, Северной Америки и в Австралии. Удаление прямой кишки под контролем зрения острым путем в пределах сохраненной собственной фасции кишки со всей мезоректальной клетчаткой и лимфоузлами позволило уменьшить частоту местного рецидивирования более чем вдвое и увеличить выживаемость больных [8, 45].

Эволюция циркулярных сшивающих аппаратов способствовала революции в хирургии рака прямой кишки. Механические сшивающие аппараты используются в абдоминальной хирургии с середины прошлого века. Предшественник механических степлеров (аппарат УКБ) был создан в 1954 г. в России, и это открыло эру разработки и внедрения сшивающих аппаратов в хирургию. Благодаря использованию последних стали выполняться низкие передние резекции прямой кишки тем больным, которым раньше проводились брюшно-промежностные экстирпации, что позволило большому числу пациентов избежать наложения постоянной колостомы. В литературе имеются сообщения о разнообразных преимуществах механического шва, однако самым основным является возможность наложения анастомоза в труднодоступных для ручного шва областях.

С целью улучшения функциональности и повышения качества жизни больных после низкой передней резекции прямой кишки предлагаются различные варианты хирургических пластик с созданием газовых резервуаров, сформированных из толстой кишки.

Несомненным достижением является также внедрение лапароскопических оперативных вмешательств. Это произошло после того, как лапароскопия доказала свое преимущество при выполнении малых хирургических вмешательств в случаях неонкологической патологии [17, 23]. Преимущества лапароскопического доступа очевидны: менее выраженный болевой синдром, меньшая кровопотеря, уменьшение продолжительности пребывания больного в стационаре, быстрая реабилитация [5, 9, 40].

Долгие годы ряд хирургов с предубеждением относились к оправданности лапароскопической хирургии в лечении КР. Вместе с тем проведен-

ные исследования показали, что благодаря этому методу возможно выполнение оперативного вмешательства с соблюдением всех онкологических принципов, обеспечивая необходимые границы и объемы резекции с таким же числом удаляемых лимфоузлов, как и при «открытой» операции [20, 25]; схожи и отдаленные результаты лапароскопических и открытых операций у таких больных [26].

Лапароскопическая хирургия в лечении колоректального рака в последнее десятилетие прошлого века стала бурно развиваться в Америке, Европе [36]. В России она развивается не столь интенсивно. Тем не менее, в настоящее время в крупных онкологических центрах нашей страны ощутимая доля оперативных вмешательств на толстой и прямой кишке выполняется лапароскопически с хорошими результатами [12, 13].

Изменились и взгляды на лечение больных метастатическим колоректальным раком. Если ранее таким пациентам назначали только многокурсовую химиотерапию, то сейчас проводится удаление резектабельных метастазов, локализованных в печени, легких, головном мозге и других органах. Широко применяется радиочастотная термоабляция нерезектабельных метастазов, находящихся в печени. Такой подход позволил увеличить продолжительность жизни больных колоректальным раком [34] и внес свой вклад в улучшение результатов лечения.

Второй метод лечения КР — лучевая терапия, имеющая столетнюю историю, также претерпел существенные изменения в последние десятилетия во многом благодаря совершенствованию техники облучения за счет разработки нового радиотерапевтического оборудования, развитию клинической дозиметрии, достижениям радиобиологии [2], а также вследствие интеграции с химиотерапией. Лучевая терапия позволяет в 2 раза уменьшить число местных рецидивов рака прямой кишки после хирургического лечения, которые без ее проведения составляют 15–30%.

Предоперационная лучевая терапия (в виде короткого или традиционного курса) в лечении рака прямой кишки в настоящее время широко применяется в клинической практике и направлена на снижение частоты местных рецидивов и увеличение числа сфинктерсохраняющих операций [2, 3, 32]. В сочетании с химиотерапией она стала стандартом лечения рака прямой кишки в странах Европы, поскольку продемонстрировала большую эффективность и меньшую токсичность, чем послеоперационная, и позволила увеличить число сфинктерсохраняющих операций [35, 39].

В США признание и широкое распространение получила послеоперационная лучевая терапия в сочетании с химиотерапией 5-фторурацилом. Она считается наиболее эффективным методом лечения рассматриваемой категории больных [33], а

проведенные рандомизированные исследования показали высокий уровень безрецидивной и общей выживаемости [21, 29].

В России одинаково широко используется как предоперационная, так и послеоперационная лучевая терапия, что позволяет улучшить результаты лечения больных раком прямой кишки.

Кардинально изменились подходы и к лечению рака анального канала. Так, если до середины 1980-х годов хирургический метод был основным методом лечения рака этой локализации, то в наши дни стандартом является химиолучевое лечение, которое позволило избежать колостомии, что заметно повысило качество жизни больных [14, 16].

Коснулся прогресс и химиотерапии колоректального рака, которая применяется в адьювантном режиме при местно распространенных опухолях [44], а также в случаях их метастазирования. В конце прошлого столетия проведены крупные рандомизированные исследования [21, 24], и сегодня общепризнанным постулатом считается следующий: при раке ободочной кишки с регионарными метастазами помимо хирургического вмешательства необходима химиотерапия, а при раке прямой кишки — химиолучевое лечение.

На протяжении полувека одним из наиболее эффективных препаратов при лечении колоректального рака остается 5-фторурацил. Многочисленные исследования показали его положительное действие в адьювантном, неадьювантном режимах и при метастатическом КР [13]. Для этого препарата разработаны болюсные, непрерывные, интермиттирующие инфузии, а также комбинации с другими методами лечения [28]. В то же время в последнее десятилетие появились новые средства с разными механизмами действия, которые применяются самостоятельно и в схемах: оксалиплатин (элоксатин), иринотекан (кампто), капецитабин (кселода).

Новые цитостатики открыли эру оптимизации химиотерапии колоректального рака. Самое широкое распространение получило производное платины третьего поколения — оксалиплатин, который резко отличается от своих предшественников низкой токсичностью [18]. Капецитабин дал возможность проводить высокоэффективную малотоксичную терапию в пероральном режиме [43]. Иринотекан в рандомизированных исследованиях не продемонстрировал улучшение результатов адьювантной терапии больных по сравнению с одними фторпиримидинами, однако доказал свою эффективность в случаях метастатического КР [19].

В настоящее время завоевали популярность разработанные схемы FOLFOX4, FOLFIRI, XELOX [18]. Международное клиническое исследование Multicentral International Study of Oxaliplatin 5-Fu-Lv in the Adjuvant treatment of Colon Cancer

(MOSAIC) определило схему FOLFOX как наиболее результативную при проведении адъювантного лечения больных колоректальным раком, она с успехом применяется и в России.

Фундаментальные исследования последних десятилетий привели к прогрессу в понимании молекулярных механизмов КР и определении молекулярных мишеней для направленной противоопухолевой терапии. В первую очередь, в этом вопросе привлекают внимание рецепторы эпидермального фактора роста и сосудистого эндотелиального фактора роста. Разработка препаратов для таргетной терапии является несомненным достижением в области лекарственного лечения метастатического рака. В арсенале онкологов появились такие препараты, как цетуксимаб и панитумумаб — моноклональные антитела к рецептору EGFR и бевацизумаб — моноклональные антитела к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста. В проводимых исследованиях продемонстрирована их эффективность как в монорежиме, так и при включении в режимы химиотерапии [38, 42]. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут определить место и роль таргетной терапии в лечении колоректального рака.

Таким образом, возросшие хирургические возможности, развитие лучевой и химиотерапии, появление препаратов для таргетной терапии расширили арсенал методов лечения КР и привели к улучшению результатов лечения. Однако степень этого улучшения несоизмерима прогрессии методов терапии и наших ожиданий успешности их применения. В связи с этим на повестку дня встает вопрос: какие достижения способны значительно улучшить результаты лечения больных КР и возможны ли такие достижения в принципе.

Очевидно, кардинально изменить ситуацию помогут фундаментальные исследования, проводимые во всем мире, в том числе в России. Так, большое число исследований проводится по изучению возможности применения в онкологии онколитических вирусов, наночастиц, стволовых клеток.

Открытие онколитических свойств у некоторых вирусов в свое время произвело сенсацию и стимулировало экспериментальные работы по изучению появившихся возможностей для лечения злокачественных опухолей. В настоящий момент некоторые компании (OncoLytics Biotech, Jennerex Biotherapeutics и др.) сообщают об успешном проведении II–III стадий клинических испытаний препаратов на основе вирусов.

Короткой оказалась дорога от открытия вируса папилломы человека лауреатом Нобелевской премии по медицине Харальдом цур Хаузенем до разработки противоопухолевой вакцины, способной уничтожать клетки шейки матки, измененные вирусом папилломы. Возможно, что у нас появится еще один метод лечения злокачественных опухолей.

Применение наночастиц в онкологии основано на накоплении наноразмерных систем в опухолях благодаря дефектной архитектуре формирующейся *de novo* сосудистой системы и повышенной проницаемости ее эндотелия [4]. В настоящее время проводятся многочисленные фундаментальные исследования по изучению возможностей применения наночастиц в лечении злокачественных новообразований, при этом наночастицы используются и как противоопухолевые агенты, и как средства направленной доставки химиопрепаратов к выявленному очагу, разрабатываются также наноразмерные противоопухолевые препараты [6]. Получены положительные результаты применения наночастиц для выявления ранних форм опухолей.

Открытие в 1998 г. Томпсоном и соавт. (США) возможности получения культуры стволовых клеток из эмбрионов человека, полученных «в пробирке», а также успехи генной инженерии и создание iPSC-клеток послужили предпосылкой для развития клеточной терапии, обладающей огромным потенциалом. Основой применения стволовых клеток в онкологии является их свойство «перепрограммировать» атипичные клетки. Кроме этого, последние российские исследования показали, что стволовые клетки могут выступать как переносчики химиопрепаратов к опухоли.

Один из примеров успешного применения разработанного метода — это трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в онкогематологии, позволяющая эффективно проводить высокодозную химиотерапию, что подтверждено 20-летним опытом. Другая область использования стволовых клеток — замещение обширных дефектов тканей, в частности костных, воссоздание утраченных органов, например трахеи.

Из последних достижений, получивших мировое признание, следует назвать работу Джона Гердона и Синья Яманака, посвященную «перепрограммированию» генетической информации, управляющей развитием живых клеток, которая в 2012 г. отмечена Нобелевской премией по медицине или физиологии, и, возможно, через несколько десятилетий изменит принципы лечения заболеваний, в том числе колоректального рака. Однако все эти, несомненно, огромные успехи фундаментальной медицины требуют десятилетий для внедрения в клиническую практику и являются пока для современного онкологического учреждения лишь «стратосферой»...

А что происходит в это время на Земле? Поисковая система Яндекс дает ссылки на 5 млн сайтов, предлагающих лечение опухолей народными средствами. Среди них: лечение водкой с маслом по методу Шевченко, уринотерапия, лечение апельсинами, лопухами, болиголовом, медвежьей желчью, АСД фракцией 2, мухоморами и многие другие абсурдные методы. Большое распростране-

ние получила газета «ЗОЖ» с рецептами нетрадиционной медицины, «помогающими» исцелению, приводятся «примеры» излечения онкологических больных, и огромное количество людей пользуются предлагаемыми услугами. К онкологу такие больные попадают уже в запущенных стадиях. Почему они не идут к онкологу, а предпочитают лечиться указанными методами: в основном из-за веками сложившегося мистического страха перед словом «рак», из-за обывательской уверенности в неизлечимости онкологических заболеваний методами официальной медицины.

И все же большинство больных попадают к онкологу. В нашей стране действует приказ Минздрава от 3 декабря 2009 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях», согласно которому специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь лицам с онкологической патологией, оказывается в федеральных организациях, оказывающих медицинскую помощь, а также в онкологическом диспансере, онкологической больнице. Однако если в крупных городах онкологическая служба более или менее налажена, там работают своевременно совершенствующиеся онкологи, то в районах ставку онколога чаще всего занимает находящийся на пенсии врач другой специальности (терапевт, травматолог, хирург и др.). В этой ситуации трудно говорить о какой-либо ранней диагностике рака и диспансерном наблюдении пролеченных пациентов.

Проблемой на сегодняшний день является и то, что большое число больных с выявленными злокачественными опухолями получают хирургическое лечение не в специализированных онкологических учреждениях, а в хирургических отделениях центральных, районных, городских больниц. Опять же возникает вопрос: с соблюдением каких онкологических принципов выполняются там оперативные вмешательства, кто и когда назначит химиотерапию, лучевую терапию и как при этом можно ожидать улучшения выживаемости больных.

Еще одной проблемой является низкий процент выявления больных с ранними формами злокачественных опухолей. Изменить положение помогли бы профилактические осмотры и диспансеризация,

утратившие свое значение в нашей стране, пропаганда онкологической настороженности населения, создание Центров ранней диагностики рака с применением современных, в том числе молекулярных методов исследования. По-видимому, на устранение отмеченных выше недостатков и надо направить усилия, поскольку априори понятно, что результаты лечения ранних и доклинических стадий опухолей будут на порядок лучше, чем распространенных форм этого социально значимого заболевания. Сказанное может совершить переворот и в проблеме колоректального рака, однако для реализации этого направления необходимо создание государственных программ.

В намечаемых сегодня планах предполагается внедрить новые стандарты медицинской помощи, произвести информатизацию здравоохранения, создать образовательные программы, внедрить бенчмаркинг, аккредитацию медицинских работников, повышать уровень работы на селе, обновить базисную платформу [1]. Надеемся, что программа поможет решить имеющиеся проблемы и всем онкологическим больным будет оказываться высококвалифицированная медицинская помощь профессионалами-онкологами в специализированных учреждениях.

Несмотря на существующие в настоящее время трудности, онкологическому учреждению необходимо совершенствовать лечебную помощь и улучшать результаты лечения больных. В ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» работа ведется по многим направлениям: проводится подготовка высококвалифицированных врачей-онкологов, реализуются мероприятия, повышающие доступность онкологической помощи, обеспечивающие выявление ранних форм злокачественных опухолей, разрабатываются и внедряются высокотехнологичные методы диагностики и лечения больных, транслируются достижения фундаментальной онкологии, расширяется сотрудничество с научно-исследовательскими центрами страны. Ежедневная упорная работа ученых и врачей-онкологов, несомненно, даст результаты, и мы надеемся, что злокачественные опухоли, в том числе колоректальный рак, перейдут в разряд излечимых заболеваний.

Список литературы

1. Антониади Е.Г. Брифинг министра здравоохранения России В.И. Скворцовой (28.05.2012) // Доктор.Ру. № 5 (73). — 2012. — С. 6, 50–51.
1. Antoniadis E.G. Briefing meeting of Minister of healthcare of the Russian Federation V.I. Skvortsova (28.05.2012) // Doktor.Ru. N 5 (73). — 2012. — P. 6, 50–51.
2. Барсуков Ю.А., Николаев А.В., Тамразов Р.И., Ткачев С.И. Сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения больных операбельным

- раком прямой кишки (результаты рандомизированного исследования) // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 105–113.
2. Barsukov Yu.A., Nikolayev A.V., Tamrazov R.I., Tkachev S.I. Comparative analysis of the surgical and combined treatment of patients by resectable rectal cancer (randomized trial data) // Prakticheskaya onkologiya. — 2002. — Vol. 3, N 2. — P. 105–113.
 3. Бердов Б.А., Цыб А.Ф., Юрченко Н.И. Диагностика и комбинированное лечение рака прямой кишки. — М.: Медицина, 1986. — С. 271.
 3. Berdov B.A., Tsyb A.F., Yurchenko N.I. Diagnostics and

- the combined treatment of rectal cancer. — M.: Medicine, 1986. — P. 271.
4. *Водозова Е.Л., Кузнецова Н.Р., Мусеева Е.В.* и др. Противоопухолевые липосомы с липофильными пролекарствами и углеводным лигандом селективов // *Материалы конф. «Нанотехнологии в онкологии 2010»*, 30 октября 2010, Москва. — М., 2010. — С. 37.
 4. *Vodozova Ye.L., Kuznetsova N.R., Moiseyeva Ye.V.* et al. Antineoplastic liposomes with lipophilic prodrugs and carbohydrate selectin ligand // *Data of the conference «Nanotechnologies in oncology 2010»*, October, 30, 2010, Moscow. — М., 2010. — P. 37.
 5. *Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Фролов С.А.* и др. Лапароскопические операции при колоректальных заболеваниях // *Эндоскопическая хирургия* — 1999. — № 5. — С. 65–66.
 5. *Vorob'yev G.I., Shelygin Yu.A., Frolov S.A.* et al. Laparoscopic operations at colorectal diseases // *Endoskopicheskaya khirurgiya* — 1999. — N 5. — P. 65–66.
 6. *Гельперина С.Э., Халанский А.С., Швец В.И.* Химиотерапия экспериментальной глиобластомы с помощью наносомальной формы доксорубина // *Материалы конф. «Нанотехнологии в онкологии 2010»*, 30 октября 2010, Москва. — М., 2010. — С. 41.
 6. *Gelperina S.E., Khalansky A.S., Shvets V.I.* Chemotherapy of experimental glioblastoma by nanosomal doxorubicin // *Data of the conference «Nanotechnologies in oncology 2010»*, October, 30 2010, Moscow. — М., 2010. — P. 41.
 7. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М., 2002. — С. 14–32.
 7. *Davydov M.I., Aksel' Ye.M.* Malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2000 — М., 2002. — P. 14–32.
 8. *Сидоров Д.В.* Роль тотальной мезоректумэктомии в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2010. — С. 16–20.
 8. *Sidorov D.V.* The role of total mesorectumectomy in the surgical and combined treatment of rectal cancer: Author's abstract. PhD degree thesis. — М., 2010. — P. 16–20.
 9. *Фролов С.А.* Лапароскопические операции на прямой кишке: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000. — 39 с.
 9. *Frolov S.A.* Laparoscopic surgery of the rectum: Author's abstract. MD degree thesis. — М., 2000. — 39 p.
 10. *Царьков П.В., Воробьев Г.И., Одарюк Т.С.* Место и роль расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомии в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки // *Практическая онкология*. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 82–92.
 10. *Tsarkov P.V., Vorob'yev G.I., Odaryuk T.S.* Significance and role of expanded aortic-iliac-pelvic lymphadenectomy in treatment of low ampullary cancer of rectum // *Prakticheskaya onkologiya*. — 2002. — Vol. 3, N 2. — P. 82–92.
 11. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). — М., 2012. — 260 с.
 11. *Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality). — М., 2012. — 260 p.
 12. *Шельгин Ю.А., Воробьев Г.И., Фролов С.А.* и др. Лапароскопические операции у больных раком прямой кишки // *Практическая онкология*. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 93–104.
 12. *Shelygin Yu.A., Vorob'yev G.I., Frolov S.A.* et al. Laparoscopic surgery in patients with rectal cancer // *Prakticheskaya onkologiya*. — 2002. — Vol. 3, N 2. — P. 93–104.
 13. *Шельгин Ю.А., Воробьев Г.И., Фролов С.А.* Техника лапароскопических операций при раке толстой кишки // *Практическая онкология*. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 81–91.
 13. *Shelygin Yu.A., Vorob'yev G.I., Frolov S.A.* Technique of laparoscopic surgery for colorectal cancer

- // *Prakticheskaya onkologiya*. — 2005. — Vol. 6, N 2. — P. 81–91.
14. *Ajani J.A., Winter K.A., Gunderson L.L.* et al. Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2008. — Vol. 199. — P. 1914–1921.
 15. *Artru J., Paye F., Louvet C.* et al. Intensive systemic chemotherapy combined with surgery for metastatic colorectal cancer; results of a phase II study // *Proc. ASCO*. — 2005. — Vol. 23, N3. — P. 502–509.
 16. *Buchs N.C., Allal A.S., Morel P., Gerzay P.* Prevention, chemoradiation and surgery for anal cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* — 2009. — Vol. 9. — P. 483–489.
 17. *Darzi A., Henry M.M., Guillou P.J.* et al. Stapled laparoscopic rectopexy for rectal prolapsed // *Surg. Endosc.* — 1995. — Vol. 9. — P. 301–303.
 18. *De Garamont A., Boni C., Navarro M.* et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years // *Proc. of the Gastrointestinal Cancers Symposium*. — 2005. — Abstr. 3509.
 19. *Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D.* et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 1041.
 20. *Franklin M.E., Rosenthal D., Abrego-Medina D.* et al. Prospective comparison of open vs. Laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five-year results // *Dis. Colon Rectum*. — 1996. — Vol. 39. — P. 35–46.
 21. *Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG).* Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 315. — P. 1294–1295.
 22. *Glass R., Ritchie J., Thompson H., Mann C.* The results of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdominopelvic lymphadenectomy // *Br. J. Surg.* — 1985. — Vol. 72. — P. 599–601.
 23. *Gorey T.F., O'Connell P.R., Waldron D.* et al. Laparoscopic assisted reversal of Hartmann's procedure // *Br. J. Surg.* — 1993. — Vol. 50. — P. 80–109.
 24. *Gray R.C., Barnwell J., Hills R.* et al. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) us observation including 3238 colorectal cancer patient // *Proc. ASCO*. — 2004. — P. 3501.
 25. *Hartley J.E., Mehigan B.J.* et al. Total mesorectal excision: assessment of the laparoscopic approach // *Dis. Colon Rectum*. — 2001. — Vol. 44. — P. 315–321.
 26. *Hewett P.J., Allardyce R.A., Bagshaw P.F.* et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCas trial // *Ann. Surg.* — 2008. — Vol. 248. — P. 728–738.
 27. *Hida J., Yasutomi M., Fujimoto K.* et al. Analysis of regional lymph node metastases from rectal carcinoma by the clearing method. Justification of the use of sigmoid in J-pouch construction after low anterior resection // *Dis. Colon Rectum*. — 1996. — Vol. 39, N 11. — P. 1282–1285.
 28. *Kohne C.H., Schoffski P., Wilke H.* et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952 // *Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P.9547–9549.
 29. *Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L.* et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 709–715.
 30. *Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D.* et al. Клинические рекомендации ESMO по необходимому уровню диагностики, адъювантной терапии и наблюдения при раке ободочной кишки // *Минимальные клин. рек. Европейского об-ва мед. онкол.* — М., 2010. — С. 110–118.

31. *Moriya Y., Hojo K., Sawada T., Koyama Y.* Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection // *Dis. Colon Rectum*. — 1989. — Vol. 32. — P. 307–315.
32. *MRC (Medical Research Council Rectal Cancer Working Party)* // *Lancet*. — 1996. — Vol. 348. — P. 1610–1614.
33. *Myerson R.J., Mohiuddin M., Rich T.A.* Rectal cancer // *Clinical Radiation Oncology* / Eds. Gunderson L.L., Tepper J.E. — N.Y.: Churchill Livingstone, 2000. — P. 728–747.
34. *Nordlinger B., van Cutsem E., Gruenberger T.* et al. European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel // *Ann. Oncol.* — 2009. — Vol. 20. — P. 985–992.
35. *Radu C., Berglund A., Pahlman L., Glimelius B.* Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer — a retrospective study // *Radiother. Oncol.* — 2008. — Vol. 87. — P. 343–349.
36. *Regadas F.S.P., Ramos J.R., Souza J.V.S.* et al. Laparoscopic colorectal procedure: a multicenter Brazilian experience // *Surg. Laparosc. Endosc.* — 1999. — Vol. 24. — P. 395–398.
37. *Richard J. Heald, Brendan J. Moran, Roger D.H.* et al. Rectal Cancer. The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978–1997 // *Arch. Syrg.* — 1998. — Vol. 133 — P.894–898.
38. *Salts L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E.* et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 2013–2019.

39. *Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R.* et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomized trial // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373. — P. 811–820.
40. *Stocchi L., Nelson H., Young-Fadok T.M.* et al. Safety and advantages of laparoscopic vs. open colectomy in the elderly. Matched-Control study // *Dis. Colon Rectum*. — 2000. — Vol. 43. — P. 326–332.
41. *Takahashi T., Veno M., Azekura K., Ota H.* The lymphatic spread of rectal cancer and effect of dissection: Japanese contribution and experience // *Soreide O., Norstein J.* Rectal cancer surgery. — Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1997. — P. 164–180.
42. *Tol J., Koopman M., Cats A.* et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 563–572.
43. *Twelves C., Wong A., Nowacki M.P.* et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2696–2704.
44. *Vogel I., Soet E., Ruder C.* et al. Disseminated Tumor cells in the blood and/or bone marrow of patients with colorectal carcinoma are an independent prognostic factor // *Ann. Oncol.* — 2000. — Vol. 22. — P. 3508.
45. *Wibe A., Moller B., Norstein J.* et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer — implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit // *Dis. Colon Rectum*. — 2002. — Vol. 45. — P. 857–866.

УДК 616.35-008.64-08

Комбинированный способ лечения ректоцеле

А.М. Кузьминов, В.Ю. Королик, Ш.Т. Минбаев, Л.П. Орлова, И.В. Зароднюк, О.Ю. Фоменко

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии Росмедтехнологий» Минздрава РФ

The combined method of rectocele treatment

A.M. Kuzminov, V.Yu. Korolik, Sh.T. Minbayev, L.P. Orlova, I.V. Zarodnyuk, O.Yu. Fomenko

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

Цель исследования. Ознакомить с опытом наблюдения за 17 больными с 3-й степенью ректоцеле, перенесшими эндоректальную циркулярную проктопластику с пластикой ректовагинальной перегородки аллотрансплантатом, с выполнением клико-инструментальных обследований пациентов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

Основные положения. Операция патогенетически обоснована, сопровождается стойким клиническим эффектом, незначительным числом послеоперационных осложнений и сокращает сроки реабилитации оперированных больных.

Заключение. Рассмотренное хирургическое пособие является эффективным способом лечения ректоцеле 3-й степени.

Ключевые слова: ректоцеле, операция Лонго, комбинированное хирургическое лечение ректоцеле.

Aim of investigation. To present experience of monitoring of 17 patients with 3-rd degree rectocele by clinical and instrumental tests in the early and remote postoperative periods. Studied patients underwent transrectal circular proctoplasty with plasty of rectovaginal septum by allotransplant.

Key points. Operation was pathogenetically proved, accompanied by long-lasting clinical effect, low rate of postoperative morbidity and reduces terms of rehabilitation of operated patients.

Conclusion. Surgical technique, discussed in the article is efficient method of treatment of rectocele of the 3-rd degree.

Key words: rectocele, Longo's procedure, combined surgical treatment rectocele.

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения «Общей колопроктологии с группой по изучению семейного аденоматоза толстой кишки» ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий. Контактная информация: korolikvu@mail.ru; 123423, Москва, ул. Саляма-Адила, д. 2. ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий
Korolik Vyacheslav Yu. — MD, scientific employee of department of general coloproctology, Federal state funded institution «State scientific center of coloproctology» of the Russian federation.
Contact information: korolikvu@mail.ru; Russia 123423, Moscow, Salyama-Adilya street, 2, Federal state funded institution «State scientific center of coloproctology»

Ректоцеле — дивертикулоподобное выпячивание стенки прямой кишки в сторону влагалища (переднее ректоцеле) и/или по задней полуокружности прямой кишки (заднее ректоцеле). Распространенность заболевания среди женщин, имеющих жалобы на нарушения опорожнения прямой кишки, составляет до 56,5% по данным разных авторов [1, 2, 4, 8, 11, 14, 15].

В настоящее время известно множество различных методов хирургической коррекции ректоцеле. До 2000-х годов наиболее распространена была передняя леваторопластика, выполняемая как промежуточным, так и трансвагинальным доступами, что позволяло укрепить ректовагинальную перегородку и создать удерживающий каркас стенки прямой кишки лишь по ее передней полуокружности. Существенным недостатком данной методики является сохранение циркулярного пролапса стенки кишки, приводящего к нарушению дефекации [2, 3, 11, 13] и расхождению ушитых между собой ножек леваторов, что вызывает рецидив заболевания.

В последнее десятилетие получил распространение новый, трансанальный способ лечения ректоцеле с использованием одного или двух степлерных аппаратов. Впервые этот метод предложил итальянский хирург А. Лонго в 1993 г. для лечения хронического геморроя, а в дальнейшем его стали с успехом применять и при ректоцеле [3, 6, 8, 9].

По нашим наблюдениям, эндоректальная циркулярная проктопластика наиболее эффективна при 1–2-й степени ректоцеле, когда размеры грыжевидного выпячивания составляют, по данным дефекографии, не более 4,0 см [3, 12]. При ректоцеле 3-й степени наиболее эффективными являются комбинированные методы лечения [3, 6, 7, 13, 16].

Высокая частота рецидивирования ректоцеле при использовании для коррекции собственных тканей вызвала необходимость разработки и внедрения синтетических аллотрансплантатов, таких, например, как «GyneMeshSoft». Теоретические и практические исследования показали, что современные сетчатые аллотрансплантаты обладают теми необходимыми свойствами, которые позволяют рекомендовать их применение в медицине.

Материал и методы исследования

В ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» с января 2008 г. по апрель 2012 г. накоплен опыт лечения 17 пациенток с ректоцеле 3-й степени, которым была выполнена трансанальная эндоректальная циркулярная проктопластика с пластикой ректовагинальной перегородки аллотрансплантатом.

Возраст больных колебался от 35 до 67 лет (средний $48,8 \pm 7,9$ года). Всем пациенткам как до, так и после операции выполнялось комплексное

обследование, включавшее клинический осмотр, вагинальное и ректальное исследование, ректороманоскопию, дефекографию, функциональное исследование запирающего аппарата прямой кишки (манометрия, сфинктерометрия, миография), эндоректальное УЗИ.

Наиболее характерными жалобами у всех были затрудненная дефекация и чувство неполного опорожнения прямой кишки. При этом 12 (70,6%) пациенток применяли ручное пособие для облегчения акта дефекации, а 5 (29,4%) прибегали к ежедневному использованию клизм. Такой симптом, как диспаруния отмечался у каждой пятой больной.

Для формулирования диагноза использовалась клиническая классификация ректоцеле по степе-

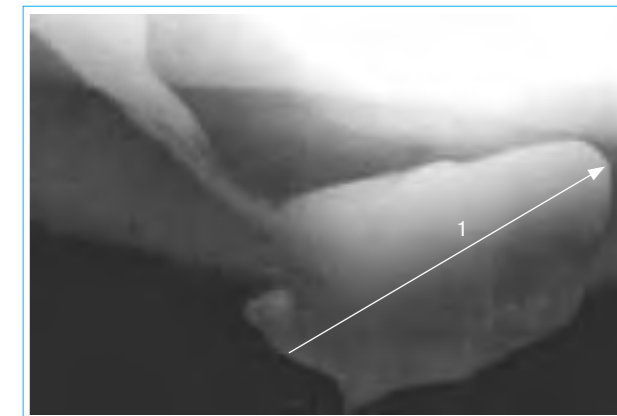


Рис. 1. Дефекограмма пациентки У., 45 лет: 1 — размер дивертикулоподобного выпячивания 5 см, соответствующий ректоцеле 3-й степени



Рис. 2. Ультрасонограмма (эндоректальное УЗИ с натуживанием) пациентки К., 33 лет: 1 — пролабирование передней стенки прямой кишки в преддверие влагалища

ням заболевания, применяемая в ГНЦ колопроктологии [3].

Степень ректоцеле подтверждали рентгенологическим исследованием — дефекографией [3, 4]. Характерное выпячивание кишки во влагалище обнаружено у всех больных, при этом размеры выпячивания варьировали от 4,5 до 9 см (рис. 1).

Нарушения эвакуаторной функции прямой кишки выявлено у 15 (88,2%) пациенток, у 2 (11,7%) диагностировано заднее ректоцеле и в 11 (64,7%) случаях — избыточная складчатость слизистой оболочки прямой кишки.

С целью визуализации характерного выпячивания при натуживании, морфофункциональной оценки состояния кишечной стенки, леваторов и ректовагинальной перегородки всем больным до операции проведено ультразвуковое исследование линейным ректальным датчиком с частотой 7,5 МГц (рис. 2).

При эндоректальном УЗИ пролабирание передней стенки прямой кишки в преддверие влагалища выявлено у 17 (100%) пациенток, размеры выпячивания составляли от 2,5 до 4,5 см. У 15 (88,2%) больных отмечено циркулярное утолщение стенки нижеампулярного отдела кишки до $3,3 \pm 0,6$ мм (норма 2 мм) за счет компенсаторного увеличения толщины и гиперподвижности слизисто-подслизистого слоя, возникающих при частом неэффективном натуживании на фоне частичного опорожнения. Однако при утолщении стенки кишки происходит истончение ректовагинальной перегородки пропорционально степени развития заболевания, что связано с перерастяжением структур этой зоны.

Избыточная складчатость слизистой оболочки нижеампулярного отдела прямой кишки по задней полуокружности определялась у 9 (52,9%) больных.

При ультразвуковом исследовании оценивалось также состояние мышцы, поднимающей задний проход: ее толщина, структура, угол соединения с внутренним сфинктером. У пациентов с 3-й степенью ректоцеле угол соединения леваторов со сфинктером составляет $44,8 \pm 3,9^\circ$. Таким образом, расхождение леваторов наиболее выражено при максимальной степени выпячивания стенки кишки, что является второстепенным и провоцируется постоянным перерастяжением и пролабиранием прямой кишки во влагалище, но толщина леваторов при этом изменяется мало. У обследованных больных толщина леваторов составляла $12,3 \pm 2,1$ мм, что указывает на отсутствие каких-либо структурных изменений.

Важным методом является оценка функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки. У 13 (76,5%) больных до операции отмечено снижение его сократительной способности. При этом, однако, у пациенток отсутствовали характерные для анальной инконтиненции

жалобы. Снижение тонуса и волевых сокращений свидетельствует о слабости мышц запирающего аппарата из-за частого и длительного, но неэффективного натуживания.

При оценке ректоанального рефлекса выявлено, что у всех больных имелась тенденция к увеличению времени и амплитуды рефлекторной релаксации внутреннего сфинктера и увеличению порога данного рефлекса наружного сфинктера, что связано с постоянным раздражением всего запирающего аппарата пролабирующим сегментом кишечной стенки с каловыми массами, находящимися в прямой кишке после ее частичного опорожнения.

Нами предложен комбинированный способ коррекции ректоцеле 3-й степени — эндоректальная циркулярная проктопластика с пластикой ректовагинальной перегородки аллотрансплантатом промежностным доступом (патент № 2450792 от 20.05.2012 г.).

Техника операции

Хирургическое вмешательство проводится под эпидуральной анестезией в положении больной для литотомии с максимально приведенными ногами. Первым этапом осуществляем расщепление ректовагинальной перегородки промежностным доступом. После ее гидравлической препаровки 0,25% раствором новокаина производим U-образный разрез кожи на границе слизистого влагалища и кожи промежности (рис. 3). После этого выполняем мобилизацию передней стенки прямой кишки и передних порций леваторов справа и слева.

Далее приступаем к трансанальному этапу. Осуществляем пальцевую дивульсию мышц анального сфинктера. В анальный канал вводим прозрачный дилататор, позволяющий четко дифференцировать зубчатую линию. Во втулку дилататора проводим окончательный аноскоп, расправляющий избыток слизистой прямой кишки, что обеспечивает возможность наложения кисетного шва на слизистую оболочку на необходимом расстоянии.

Затем на 2 см выше зубчатой линии по передней полуокружности кишки нитью «Пролен» 2-0 накладываем непрерывный кисетный шов в косом направлении с захватом избытка слизистой прямой кишки до 2–4 см, что позволяет ликвидировать участок наибольшего пролапса (рис. 4). По задней полуокружности кишки накладываем шов в линейном направлении.

После этого в анальный канал вводим циркулярный одноразовый сшивающий аппарат РРН (HCS 33). Головку аппарата продвигаем выше кисета, на стержне головки производим тугое стягивание и завязывание кисетного шва (рис. 5). С помощью специального вдевателя концы нитей

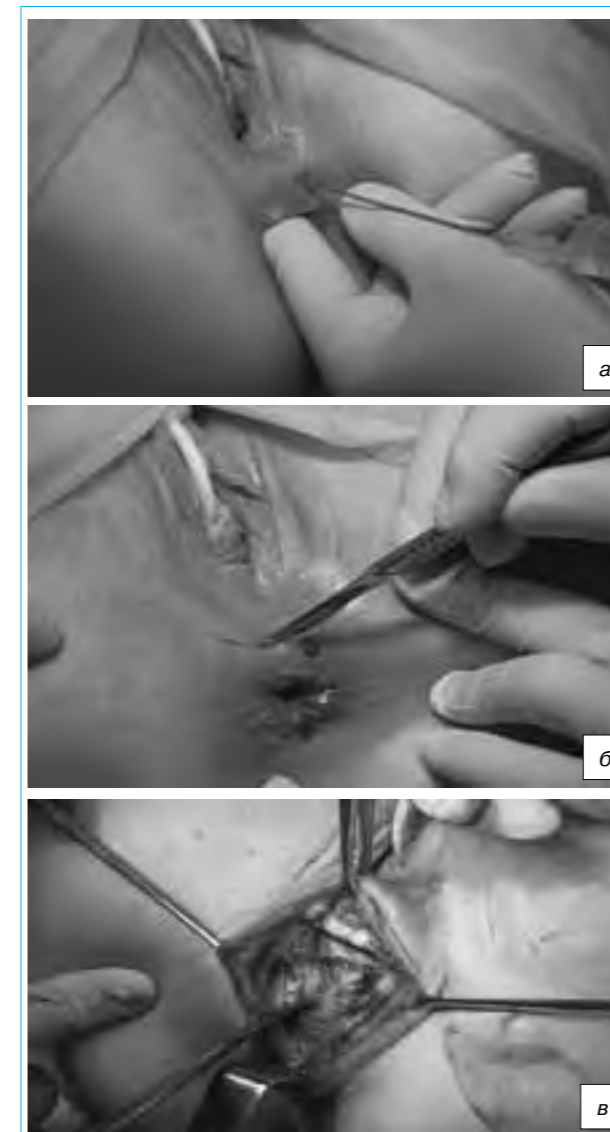


Рис. 3. Фото промежностной проктопластики с пластикой ректовагинальной перегородки у той же больной: а — гидравлическая препаровка, б — U-образный разрез кожи промежности, в — расщепление ректовагинальной перегородки и выделение леваторов

протягиваем через латерально расположенные отверстия на корпусе аппарата и фиксируем. В результате этой манипуляции избыток слизистой оболочки затягивается в аппарат. Затем сближаем головку и режущую часть аппарата таким образом, чтобы в нож не попал внутренний сфинктер, что обеспечивается расположением головки аппарата выше зубчатой линии.

Далее производим одновременную резекцию циркулярного участка слизисто-подслизистого слоя и прошиваем слизистую двухрядным механическим швом, тем самым одновременно иссекаем избыток слизистой и осуществляем сшивание истонченных мышечно-соединительных структур ректовагинальной перегородки (рис. 6). Дилататор и аппарат извлекаются из анального канала одновременно.

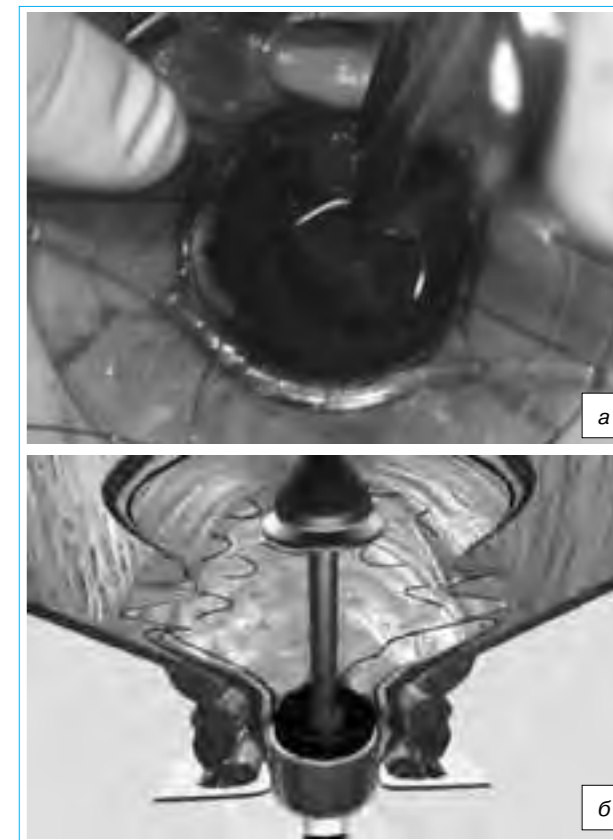


Рис. 4. Наложение Z-образного шва по передней полуокружности кишки у той же пациентки: а — фото, б — схема



Рис. 5. Введение циркулярного степлера, затягивание кисетного шва

Циркулярный участок резецированной слизистой оболочки должен остаться на корпусе аппарата в виде целостного кольца, что свидетельствует о правильном выполнении операции. После извлечения аппарата в обязательном порядке с помощью окончательного аноскопа оценивается линия сформированного циркулярного шва, что позволяет при необходимости наложить дополнительные гемостатические швы.



Рис. 6. Сформированный циркулярный анастомоз (механический шов):
а – фото, б – схема

Затем вновь возвращаемся к промежностному этапу. Накладываем предварительно выкроенный аллотрансплантат, в качестве которого применяются сетка «Ultrapro», представляющая собой облегченную монофиламентную сетку, состоящую из одинаковых частей пролена и монокрила, или коллагеновую сетку «Regmasol» – рис. 7. В наших наблюдениях использовались соответственно у 14 и 3 больных.

Аллотрансплантат трапецевидной формы, размеры которого зависят от протяженности выделенной передней стенки прямой кишки и степени расхождения леваторов, укладываем на истонченный мышечный слой ректовагинальной перегородки. Затем сетку фиксируем без натяжения вверху к передней стенке прямой кишки, к мышцам леваторов за углы сетки двумя швами (полисорб 3-0) с захватом стенки кишки, внизу – к глубокой порции наружного сфинктера. Промежностную рану ушиваем в поперечном направлении отдельными швами (полисорб, лавсан).

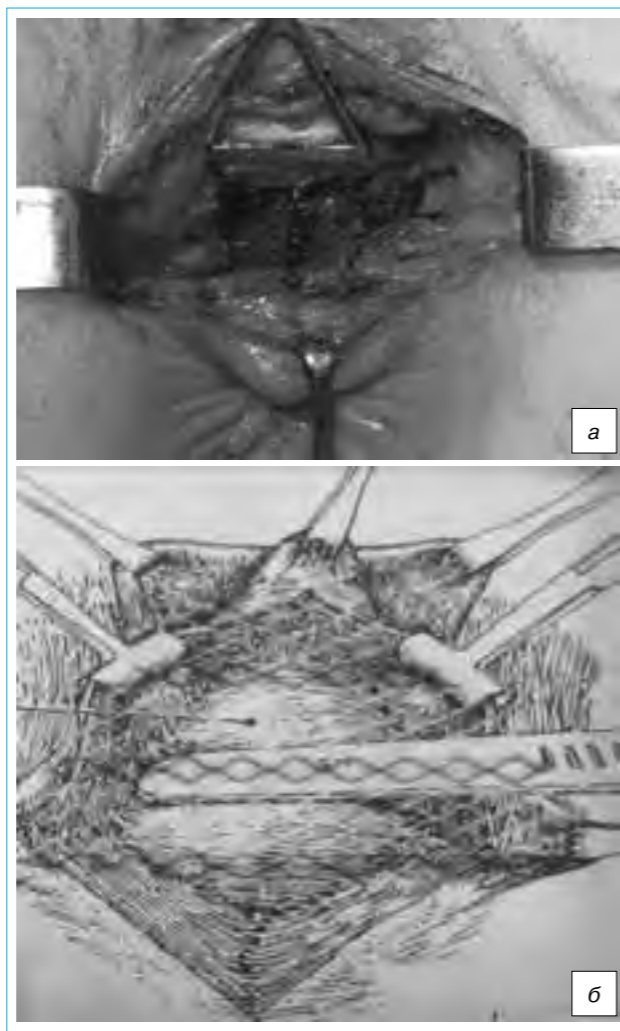


Рис. 7. Фиксированный аллотрансплантат
а – фото, б – схема

Результаты исследования

Интраоперационных осложнений при применении предложенного метода не выявлено.

В послеоперационном периоде в течение 3 дней назначались антибиотики широкого спектра действия и постельный режим на 3–4 дня. Мочевой катетер устанавливали на 3–4 сут. Стул задерживался на 3–4 дня при помощи диеты, после чего назначался прием вазелинового масла в объеме 30 мл. На 4-й день режим общий, разрешается принимать бесшлаковую легкоусвояемую пищу. Рана обрабатывается раствором антисептиков, в прямую кишку вводится мазь «Левомеколь».

У 3 (17,6%) пациенток после операции были диагностированы различные осложнения – у 2 отек наружных геморроидальных узлов, у 1 – частичное прорезывание швов промежностной раны.

Продолжительность послеоперационного периода составила $9 \pm 3,2$ дня, период нетрудоспособности $25 \pm 5,2$ дня.

В сроки от 2 мес до 2 лет после операции прослежены 12 больных, (медиана 24 мес). Рецидивов заболевания не выявлено. У 11 из 17 пациенток результаты были оценены как хорошие – самостоятельное опорожнение прямой кишки без чувства ее неполного опорожнения, отсутствие клинических, рентгенологических и ультразвуковых симптомов ректоцеле, нормализация функционального состояния запирающего аппарата кишки. У одной пациентки результат был удовлетворительный – самостоятельное опорожнение прямой кишки на фоне корректирующей диеты без применения ручного пособия; по данным клинико-инструментального обследования диагностировано выпячивание кишки во влагалище в размере до 1,5–2,0 см (7,0–8,0 см до вмешательства). Неудовлетворительных результатов не отмечено.

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время арсенал методов лечения ректоцеле достаточно велик. Выделяют три основные группы оперативных вмешательств, различающихся по типу доступа. Недостатком наиболее распространенного способа – передней леваторопластики, выполняемой как промежностным, так и трансвагинальным доступом, являются сохранение циркулярного пролапса стенки прямой кишки, а в отдаленном периоде расхождение ушитых между собой ножек леваторов, приводящее к нарушению дефекации и рецидивам заболевания [3, 6, 13, 15]. Наличие послеоперационного рубца во влагалище при леваторопластике трансвагинальным доступом вызывает длительное болевое ощущение, гнойно-воспалительные осложнения, симптом диспарунии [3, 6]. При трансанальных способах ликвидация пролапса слизистой оболочки прямой кишки происходит, как правило, только по передней окружности без укрепления стенки кишки и сшивания истонченных ее структур, что недостаточно при коррекции ректоцеле 3-й степени.

По нашему мнению, в основе механизма образования ректоцеле на ранних стадиях лежат микроразрывы продольной мышцы подслизистого слоя, формирующиеся под действием различных травматических факторов (роды, запоры и др.), что приводит при натуживании к избыточному пролабиранию слизисто-подслизистого слоя, перерастяжению и расхождению непосредственно мышечной оболочки прямой кишки. В дальнейшем происходит истончение всей стенки кишки, формирование грыжеподобного дефекта в под-

слизисто-мышечном слое и образование дивертикуллоподобного выпячивания кишечной стенки во влагалище. При прогрессировании заболевания длительное перерастяжение и пролабирание стенки кишки приводит к расхождению передних порций леваторов и изменению топографо-анатомических взаимоотношений органов малого таза.

Учитывая этиопатогенетические особенности развития заболевания, предложенный нами комбинированный метод, выполняемый при помощи циркулярного степлерного аппарата и укрепления ректовагинальной перегородки различными видами аллотрансплантатов, является патогенетически обоснованным и эффективным при лечении пациенток, страдающих ректоцеле 3-й степени.

Суть метода состоит в одновременной резекции пролабирующего слизисто-подслизистого слоя нижнеампулярного отдела прямой кишки и истонченных анатомических структур с ликвидацией дефекта мышечного слоя стенки кишки. При этом обеспечивается сшивание неизмененных мышечных структур кишечной стенки механическим швом и формирование соединительно-мышечного каркаса стенки прямой кишки с укреплением истонченных структур ректовагинальной перегородки за счет применения импланта.

Преимуществами эндоректальной проктопластики с пластикой ректовагинальной перегородки по сравнению с традиционной леваторопластикой является малая травматичность хирургического пособия, сокращение сроков пребывания в стационаре и времени медицинской и социальной реабилитации больных. Метод отражает дифференцированный подход к типу оперативного вмешательства при ректоцеле в зависимости от размеров выпячивания, что позволяет улучшить результаты лечения.

Заключение

При ректоцеле 3-й степени, когда по данным рентгенологического обследования определяется дивертикуллоподобное выпячивание стенки прямой кишки, превышающее 4 см, а при ультразвуковой диагностике ректальным датчиком выявляются рубцово-склеротические изменения кишечной стенки, ректовагинальной перегородки и расхождение ножек леваторов, показано выполнение эндоректальной циркулярной резекции слизисто-подслизистого слоя нижнеампулярного отдела прямой кишки с пластикой ректовагинальной перегородки аллотрансплантатом, что позволяет добиться хороших результатов в 94,1% наблюдений.

Список литературы

1. *Абдуллаев М.Ш.* Клиника, диагностика и лечение ректоцеле: Дис. ... канд. мед. наук. — Алма-Ата, 1989. — С. 73–78, 114–128.
1. *Abdullayev M.Sh.* Clinical presentation, diagnostics and treatment of rectocele: MD degree thesis. — Alma-Ata, 1989. — P. 73–78, 114–128.
2. *Воробьев Г.И.* Основы колопроктологии. — Ростов н/Д: Феникс, 2001. — С. 203–209.
2. *Vorob'yev G.I.* Basics of coloproctology. — Rostov-on-Don: Phoenix, 2001. — P. 203–209.
3. *Воробьев Г.И., Кузьминов А.М., Зароднюк И.В.* и др. Трансанальный эндоректальный метод лечения ректоцеле // Колопроктология. — 2005. — № 2. — С. 67–69.
3. *Vorob'yev G.I., Kuz'minov A.M., Zorodnyuk I.V.* et al. Transanal transrectal method of rectocele treatment // Koloproktologiya. — 2005. — N 2. — С. 67–69.
4. *Зароднюк И.В.* Рентгенологическая дефекография в обследовании колопроктологических больных // Радиология-практика. — 2004. — № 2. — С. 26–30.
4. *Zorodnyuk I.V.* Radiological defecography in investigation of coloproctological patients // Radiologiya-praktika. — 2004. — N 2. — С. 26–30.
5. *Краснопольский В.И., Попов А.А., Буянова С.Н.* и др. Синтетические материалы в хирургии тазового дна // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 6. — С. 36–39.
5. *Krasnopolsky V.I., Popov A.A., Buyanova S.N.* et al. Synthetic materials in surgery of pelvic floor // Akusherstvo i ginekologiya. — 2003. — N 6. — С. 36–39.
6. *Мудров А.А.* Хирургическое лечение ректоцеле перианально-анальным доступом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — С. 115–132.
6. *Mudrov A.A.* Surgical treatment of rectocele by perineal-anal access: MD degree thesis. — М., 2003. — P. 115–132.
7. *Рамазанов М.Р.* Комбинированный метод хирургического лечения ректоцеле при опущении и выпадении внутренних половых органов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 26 с.
7. *Ramazanov M.R.* Combined method of surgical rectocele treatment at ptosis and prolapse of internal genitalia: Author's abstract. MD degree thesis. — М., 2002. — 26 p.
8. *Altomare D.F., Rinaldi M., Veglia A.* Combined perineal and endorectal repair of rectocele by circular stapler. A novel surgical technique // Dis. Colon Rectum. — 2002. — Vol. 45, N 11. — P. 1549–1552.
9. *Boccasanta P., Venturi M., Calabro G.* et al. Which surgical approach for rectocele? A multicentric report from Italian coloproctologists // Tech. Coloproctol. — 2001. — Vol. 5, N 3. — P. 149–156.
10. *Gorsch R.W.* Proctologic anatomy. — Baltimore, 1955. — P. 21–23, 35–42.
11. *Khubchandani I.D., James A.S., Jonh J.S., Ayman R.H.* Endorectal repair of rectocele // Dis. Colon Rectum. — 1983. — N 26. — P. 792–796.
12. *Meurette G., Lehur P.A.* Commentary: STARR and Transtar procedures // Colorectal. Dis. — 2009. — Vol. 11, N 8. — P. 828–830.
13. *Oster S., Astrup A.* A new vaginal operation for recurrent and large rectocele using dermis transplant // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1981. — N 5. — P. 493–495.
14. *Reboa G., Gipponi M., Logorio M.* et al. The impact of stapled transanal rectal resection on anorectal function in patients with obstructed defecation syndrome // Dis. Colon Rectum. — 2009. — Vol. 52, N 9. — P. 1598–1604.
15. *Regadas F., Regadas S.M., Rodrigues L.V.* et al. Transanal repair of rectocele and full rectal mucosectomy with one circular stapler: a novel surgical technique // Tech. Coloproctol. — 2005. — N 9. — P. 63–66.
16. *Sullivan E.S., Longaker C.J., Lee P.V.* Total pelvic mesh repair a ten-year experience // Dis. Colon Rectum. — 2001. — Vol. 44, N 6. — P. 857–863.

УДК 616.33-009.11

Особенности клиники, диагностики и лечения идиопатического гастропареза

(Обзор литературы и описание собственного наблюдения)

Ю.В. Евсютина, О.С. Ляшенко, Е.А. Полуэктова, З.А. Лемешко, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин

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

Features of clinical presentation, diagnostics and treatment of idiopathic gastroparesis

(Review of literature and case presentation)

Yu.V. Yevsyutina, O.S. Lyashenko, Ye.A. Poluektova, Z.A. Lemeshko, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin

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

Цель обзора. Провести анализ работ, посвященных проблеме *идиопатического гастропареза* (ИГ) и представить собственное наблюдение больной с данным заболеванием.

Основные положения. ИГ является частым проявлением нарушенной эвакуаторной функции желудка. Одной из основных причин его возникновения служат психоэмоциональные факторы. В диагностике гастропареза важную роль играют ультразвуковой и рентгенологический методы исследования, сцинтиграфия, дыхательный тест с ¹³C-октановой кислотой. Основное место в лечении ИГ отводится прокинетику (в частности, домперидону).

Заключение. ИГ достаточно часто встречается в практике врача-гастроэнтеролога. Лечение таких больных во многих случаях должно проводиться с участием психиатра.

Ключевые слова: идиопатический гастропарез, эвакуаторная функция желудка.

The aim of review. To analyse publications devoted to *idiopathic gastroparesis* (IG) issue and present original case of this disease.

Key points. IG is a common manifestation of impaired evacuatory function of the stomach. Psychoemotional factors represent one of its principal causes. Ultrasound and roentgenologic investigations, scintigraphy, ¹³C-octanoic acid breath test play important role in diagnostics of gastroparesis. Prokinetics (in particular, domperidone) occupy the main place in the treatment of IG.

Conclusion. IG is quite common in the practice of gastroenterologist. Treatment of such patients in many cases should be carried out along with psychiatrist.

Key words: idiopathic gastroparesis, stomach evacuatory function.

Евсютина Юлия Викторовна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ

Ляшенко Ольга Сергеевна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, врач-терапевт отделения заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2. Контактная информация: poluektova@rambler.ru

Poluektova Yelena A. — MD, physician of department of bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital N 2, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

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

Под гастропарезом понимается нарушение моторики желудка, характеризующееся тем, что при отсутствии механического препятствия резко замедляется его опорожнение.

Этиология. Среди основных причин выделяют диабетический и *идиопатический гастропарез* (ИГ), а также гастропарез, возникший в результате оперативных вмешательств на желудке, сопровождавшихся ваготомией. К более редким причинам относят болезнь Паркинсона, гипотиреоз, болезни печени, коллагенозы, хроническую почечную недостаточность, системную склеродермию, синдром кишечной псевдообструкции, прием лекарственных препаратов.

Эпидемиология. Распространенность гастропареза среди взрослых достигает 4%, причем за период с 1995 по 2004 г. частота госпитализации больных с гастропарезом увеличилась в США в 2,5 раза [27], свыше трети случаев (36%) приходится на долю ИГ. Большую часть больных (82%) составляют молодые женщины (средний возраст – 36 лет) [23].

Патогенез. В норме двигательная функция желудка обеспечивается координированной работой различных его отделов. Так, проксимальные отделы и дно желудка обладают тонической активностью, в результате чего в желудке поддерживается постоянное давление; для антрального отдела характерна перистальтическая активность (3 волны в 1 минуту), ответственная за перемешивание и измельчение пищи, а также ее транспорт через привратник в *двенадцатиперстную кишку* (ДПК). Привратник периодически закрывается и открывается, и перистальтическая желудочная волна способствует продвижению желудочного содержимого в луковицу ДПК благодаря градиенту давления [2, 20].

Двигательные нарушения при гастропарезе возникают при развитии автономной нейропатии, энтеральной нейропатии, изменении функций интестинальных клеток Кахаля, колебании уровня глюкозы крови, а также при дисфункции вегетативной нервной системы (преимущественно ее симпатического отдела), возникающей на фоне нарушений в психической сфере, которые чаще всего лежат в основе развития ИГ у молодых женщин [19, 25].

Клиническая картина. К основным симптомам ИГ относятся упорная тошнота, боли и ощущение распирания в подложечной области после еды, чувство раннего насыщения, многократная рвота, иногда приводящая к дегидратации и электролитным расстройствам, а также нарушениям трофологического статуса.

Различают три степени тяжести гастропареза [4].

1. При ИГ легкой степени отмечается интермиттирующее течение заболевания, его симптомы легко купируются, а надлежащий трофологический статус поддерживается соблюдением диеты, так что потери массы тела не происходит.

2. При ИГ средней тяжести необходимым оказывается медикаментозное лечение; трофологический статус корректируется модификацией диеты и образа жизни, госпитализация больных требуется редко.

3. ИГ тяжелой степени характеризуется рефрактерностью клинических симптомов, невозможностью поддержания трофологического статуса с помощью перорального питания, больные нуждаются в частых госпитализациях.

Для оценки выраженности гастропареза предложен Индекс основных симптомов гастропареза (Gastroparesis Cardinal Symptom Index – GCSI), который основан на ответах пациентов на 18 вопросов опросника «Оценка симптомов пациента, характерных для заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта» (Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders-Symptoms – PAGA-SYM). В своих ответах больные должны оценить по шкале степени тяжести свои симптомы за последние 2 нед. Затем жалобы объединяются в 3 подшкалы по симптомам: тошнота и рвота, чувство переполнения в эпигастрии и раннее насыщение, вздутие живота. Эта шкала позволяет любому врачу или самому пациенту анализировать изменения в симптомах с течением времени, а также помогает подбирать медикаментозную терапию в соответствии с ведущими жалобами [22].

Диагностика. Для постановки диагноза ИГ необходимо подтвердить наличие нарушений эвакуации пищи из желудка. В настоящее время для этого существует большое число различных методов.

«Золотым стандартом» считается *сцинтиграфия* с пробным завтраком, меченым радиоактивными изотопами ^{99m}Tc или ^{111}In (2 яйца, 2 куса хлеба с джемом, 120 мл воды) [13, 16]. При нормальной эвакуации через 60 мин от первоначального объема пищи остается 69%, через 120 мин – 24%, через 240 мин – 1,2%. Выделяют 4 степени гастропареза: I степень – если спустя 4 ч после пробного завтрака относительный объем пищи в желудке составляет 11–20% от первоначального, II степень – 21–35%, III степень – 36–50% и IV степень – более 50% [5]. Данный метод требует наличия специальной гамма-камеры, а следовательно, влечет за собой лучевую нагрузку, что ограничивает его применение у детей и беременных женщин. Метод относится к дорогостоящим и требующим большого количества времени для исследования.

Достаточно часто в последнее время стал применяться *^{13}C -октановый дыхательный тест* [1, 17, 21]. Его принцип состоит в том, что ^{13}C -октановая (каприловая) кислота, добавленная к яичнице, эвакуируется из желудка в двенадцатиперстную кишку, где происходит ее абсорбция и метаболизм в печени с последующим выделением $^{13}\text{CO}_2$ с выдыхаемым воздухом. Уровень углекислого газа регистрируется с помощью масс-спектрометра или

инфракрасной лазерной спектроскопии. Данный тест позволяет количественно оценить скорость эвакуации содержимого желудка и не сопряжен с лучевой нагрузкой, кроме того, обеспечена многократность использования. Чувствительность метода составляет 86%, специфичность – 80% [26].

Некоторые исследования показывают, что сцинтиграфия и ^{13}C -октановый дыхательный тест дают одинаковые результаты в диагностике гастропареза [9].

Метод *электрогастрографии* основан на изучении биоэлектрической активности желудка, определяемой с поверхности тела. При этом нарушения двигательной функции желудка характеризуются различными изменениями получаемой электрогастрограммы – появлением частых, неравномерных и беспорядочных зубцов с высоким и низким вольтажом, атипичных волн и т. д. Однако этот метод дает очень ориентировочные результаты и требует дальнейшего изучения [17].

За рубежом начали использовать инновационный *компьютеризированный метод SmartPill-system* [1, 17], который основан на том, что пациент проглатывает капсулу размером 13×26 мм, снабженную микропроцессором, что дает возможность одновременно измерить pH, давление, температуру, частоту и амплитуду сокращений различных отделов ЖКТ. Данный метод позволяет точно оценить моторно-эвакуаторную функцию желудка, но клинический опыт его применения пока недостаточен.

Простым методом для оценки эвакуаторной функции желудка является *тест с водной нагрузкой* [1]. При его использовании пациент с определенной скоростью (например, 15 мл в минуту) пьет воду до появления у него первых неприятных ощущений в эпигастрии (чувства распирания). Далее по визуально-аналоговой шкале можно определить интенсивность возникших клинических симптомов. Тест успешно зарекомендовал себя в клинической практике как у взрослых больных, так и у детей [24].

Лечение. Должно проводиться с учетом степени тяжести ИГ. Так, при легкой степени требуется соблюдение диеты с ограничением жирной пищи, питание должно быть частым (4–5 раз в день) и небольшими порциями. Предпочтение отдается полужидкой и жидкой пище. Необходимо исключить из рациона продукты с высоким содержанием белка и жиров, так как они замедляют эвакуацию содержимого из желудка. Не рекомендуется ложиться в течение 2 ч после приема пищи, чтобы не задерживать транзит пищевого комка из желудка в тонкую кишку. Большое значение отводится психотерапии.

При средней тяжести ИГ применения диетотерапии и психотерапии часто оказывается недостаточно и возникает необходимость в назначении лекарственных препаратов, в первую очередь *прокинетики*.

Препаратом первой линии из этой группы длительное время считался блокатор центральных и периферических допаминовых рецепторов *метоклопрамид*. Однако длительное применение данного препарата ограничивается высокой (до 40%) частотой центральных побочных эффектов (головная боль, головокружение, сонливость, двигательное беспокойство, депрессия, экстрапирамидные реакции и др.), а также гормональных нарушений (гиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия и др.) [14].

Домперидон (Д.), также блокатор периферических допаминовых рецепторов, не обладает столь выраженными побочными эффектами, как метоклопрамид. Известный специалист по лечению больных с нарушениями моторики желудка R.W. McCallum представил результаты длительного (в среднем около 20 мес) применения Д. в высоких дозах (до 120 мг в сутки) при тяжелом ИГ с оценкой эффективности препарата и выраженности его пролактинстимулирующего действия. В ходе лечения у больных увеличилась масса тела (в среднем на 7 кг), сократилось число госпитализаций каждого больного (в среднем с 5 до 1). Что касается максимального повышения содержания пролактина в крови на фоне столь длительного применения Д., то при верхней границе нормы 40 нг/мл и минимальном уровне, необходимом для появления галактореи, 120 нг/мл он составил 50 нг/мл. Это позволило авторам сделать вывод не только о высокой лечебной эффективности Д., но и безопасности его длительного применения в больших дозах [цит. по 3].

Участниками Немецкой национальной школы гастроэнтерологов в Титизее (2012) был позиционирован прерывистый прием домперидона при ИГ (в течение 2 нед с 2-недельным перерывом), который обеспечивал более выраженное действие препарата [15].

Применение противорвотных средств, наиболее эффективным из которых является *ондасетрон*, ограничивается возможностью возникновения серьезных побочных реакций (в частности запоров, в редких случаях ишемического колита). Опыт использования при ИГ антидепрессантов (главным образом amitриптилина) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина не велик.

Больные с ИГ тяжелой степени нуждаются в частых госпитализациях. Модификация диеты очень часто не приносит желаемых результатов, и таким пациентам требуется зондовое питание или даже наложение еюностомы. При неэффективности перорального приема лекарственных препаратов показан перевод на их парентеральное введение.

В качестве альтернативного метода лечения применяются инъекции *ботулотоксина* в пилорический отдел желудка. Данный способ основан на том, что ботулотоксин блокирует холинергиче-

скую передачу, что, в свою очередь, снижает тонус пилорического сфинктера и нормализует транзит пищи из желудка в ДПК. Имеется ряд работ, свидетельствующих об эффективности этого метода [8, 12]. Так, по данным одного из исследований [10], включавшего 63 пациента с ИГ, положительный эффект терапии ботулотоксином сохраняется в течение 5 мес у 43% больных. В другом исследовании [11] сравнивались результаты инъекций ботулотоксина в пилорический сфинктер и применения плацебо. Через месяц после начала терапии в группе плацебо положительный эффект был достигнут в 56,3% случаев, а в группе, где применялся ботулотоксин, — в 37,5%. Эти показатели не позволяют рекомендовать инъекции ботулотоксина в качестве основного метода лечения ИГ.

При рефрактерных формах ИГ применяется *электрическая стимуляция желудка*. Установлено, что при ее проведении 35 из 38 пациентов отметили уменьшение тошноты и рвоты, а у 5,5% больных наблюдалось увеличение массы тела, что позволило отказаться от дополнительного питания [7]. Другие исследования показали, что длительная периодическая электростимуляция желудка, проводимая в течение 2 лет, сопровождается увеличением индекса массы тела (ИМТ) и нормализацией уровня альбумина [6, 18].

В качестве примера приводим собственное наблюдение больной с идиопатическим гастропарезом, у которой диагностики и лечение заболевания проводились в соответствии с принятыми в настоящее время рекомендациями.

Больная М., 25 лет, поступила в клинику с жалобами на ощущение переполнения в эпигастрии после еды, чувство раннего насыщения, вследствие чего была вынуждена преждевременно завершать прием пищи, на периодически возникающую тошноту и рвоту съеденной пищей, похудание на 10 кг за несколько месяцев.

Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы появились 2 года назад. Начало заболевания связывает с психоэмоциональным стрессом (разрыв отношений с молодым человеком), после чего стала отмечать значительное снижение аппетита (на протяжении нескольких месяцев питалась только йогуртами и пила минеральную воду без газа). Похудела на 15 кг (с 75 до 53 кг при росте 173 см). Затем, при попытке расширить рацион питания, стали возникать чувство переполнения в эпигастрии после еды, тошнота и рвота. К врачам не обращалась, не лечилась. Постепенно смогла самостоятельно увеличить объем съедаемой пищи, поправилась на 7 кг. До лета 2012 г. чувствовала себя удовлетворительно, училась в институте, общалась с друзьями. Осенью 2012 г. без видимой причины резко усилилось ощущение переполнения в эпигастрии после еды, чувство раннего насыщения, периодически стали возникать тошнота и рвота, за несколько месяцев похудела

на 10 кг. Госпитализирована для обследования и подбора терапии.

При поступлении в клинику состояние относительно удовлетворительное. Пациентка пониженного питания, рост 173 см, масса тела 52 кг (ИМТ=17,4 кг/м²). Костно-мышечная система без особенностей. Кожные покровы бледные, чистые. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ритмичные, ЧСС 76 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст., язык влажный, обложен белым налетом, живот участвует в дыхании всеми отделами, при толчкообразной пальпации в эпигастрии определяется поздний «шум плеска», симптомов раздражения брюшины нет, печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

На основании жалоб больной, данных анамнеза, объективного обследования поставлен предварительный диагноз: гастропарез неуточненной этиологии.

В общем анализе крови обращала внимание умеренная гипохромная анемия: Hb 92 г/л, эритроциты $3,54 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,79, лейкоциты $4,62 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 55,3%, эозинофилы 3,0%, базофилы 0,5%, лимфоциты 40% (абс. число 1840), моноциты 8,2%. В биохимическом анализе крови умеренное снижение содержания железа до 32 мкг/дл, уровень альбумина на нижней границе нормы (3,5 г/дл), глюкоза крови натощак в пределах нормальных значений (90 мг/дл). Уровень С-реактивного белка не повышен, ревматоидный фактор не выявлен. Тиреоидные гормоны в границах нормы, комплекс серологических реакций на сифилис отрицательный, австралийский антиген не обнаружен. Анализ мочи — в пределах нормы.

Пациентке было выполнено УЗИ органов брюшной полости с оценкой эвакуаторной функции желудка (рис. 1). Желудок натощак содержит избыточное количество жидкости, умеренное количество плотного содержимого, нижняя граница большой кривизны на уровне пупка. При приеме 350 мл воды желудок заполняется неравномерно, жидкость скапливается по большой кривизне (последняя опускается и локализуется на 6 см ниже пупка). Перистальтика поверхностная, но возникают отдельные более глубокие перистальтические движения, начальная эвакуация не нарушена. Наблюдается частый и интенсивный заброс содержимого ДПК в желудок до его тела. Толщина стенок 3,5–4,5 мм. Через 40 мин в желудке остается количество жидкости, которое наблюдалось натощак (до контрастирования), и незначительное количество плотного содержимого, нижняя граница большой кривизны на уровне пупка. Заключение: признаки выраженного гастропареза, малоактивной перистальтики желудка с наличием «пропульсивных» движений, выраженного и частого дуоденогастрального рефлюкса.



Рис. 1. УЗИ органов брюшной полости. Желудок натощак содержит избыточное количество жидкости

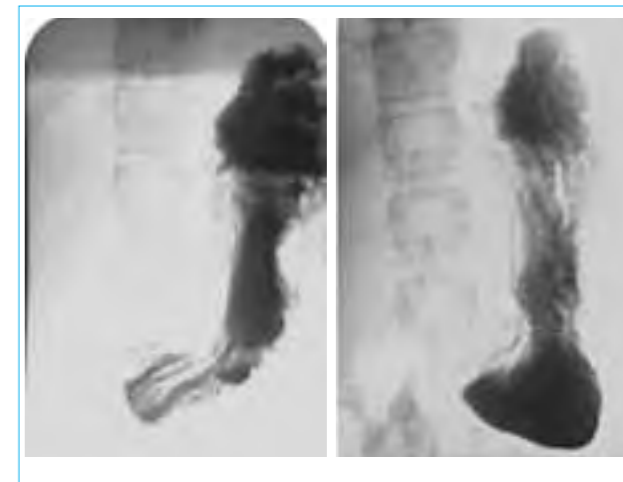


Рис. 2. Картина при рентгенологическом исследовании желудка

Обращает внимание также наличие выраженного висцероптоза — низкого расположения печени, желчного пузыря, петель кишечника, почек (в большей степени правой — нижний полюс на уровне гребня подвздошной кости).

При эзофагогастродуоденоскопии выявлены дистальный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, дуоденогастральный рефлюкс, пилородуоденит. Быстрый уреазный тест отрицательный.

Для исключения механической обструкции тонкой кишки выполнено рентгенографическое исследование желудка с барием (рис. 2). Заключение: желудок расположен вертикально, синус его находится на уровне гребней подвздошных костей, натощак содержит большое количество жидкости, гипотоничен. Контрастная масса, не задерживаясь в субкардиальной части, каплями стекает в низко расположенные отделы желудка — синус и привратниковую часть, образуя в них чашеобразную тень с горизонтальным уровнем. Перистальтика желудка симметричная, прослеживается слабо, волнами малой глубины. Эвакуация из желудка замедлена (наступает спустя 40 мин), пилорический канал не деформирован, расширен. Петля ДПК заполняется контрастным веществом, наблюдается ее маятникообразная перистальтика. Достичь контрастирования луковицы ДПК не удалось.

Для подтверждения замедления эвакуации желудочного содержимого выполнен тест с ¹³C-октановой (каприловой) кислотой. По его результатам отмечались два пика эвакуации из желудка (в норме должен быть один пик). Часть пищи (около 70%) эвакуировалась своевременно, оставшаяся находилась в желудке более 4 ч. С учетом связи начала заболевания с психоэмоциональным стрессом для исключения психогенной природы жалоб назначена консультация психиатра. Заключение: реакция на тяжелый стресс с

нарушением пищевого поведения. При отсутствии положительной динамики в самочувствии на фоне проводимой симптоматической терапии пациентке рекомендован прием флюанксолола (нейролептика, действие которого связано с блокадой допаминовых рецепторов) — начиная с дозы 0,5 мг утром с ее постепенным увеличением до 1–2 мг под наблюдением психиатра.

На основании жалоб больной, данных анамнеза, объективного обследования, результатов лабораторных и инструментальных исследований, консультации психиатра клинический диагноз был сформулирован следующим образом: идиопатический гастропарез. ГЭРБ — катаральный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, хронический гастродуоденит, *H. pylori*-негативный; трофологическая недостаточность (умеренно выраженная); реакция на тяжелый стресс с нарушением пищевого поведения.

От приема психотропных средств пациентка категорически отказалась, поэтому проводилось лечение следующими средствами: мотилиум 20 мг (2 таблетки) 3 раза в день, парлет 20 мг утром, феррум-лек 100 мг 3 раза в день, частое дробное питание небольшими порциями.

На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось, ощущение переполнения в эпигастрии после еды значительно уменьшилось, чувство раннего насыщения не возникало, улучшился аппетит, рвоты за время пребывания в стационаре не было, прибавила в весе 2 кг. В контрольных анализах крови все показатели в пределах нормальных значений.

После выписки из стационара пациентка согласилась на повторную консультацию психиатра и в настоящее время находится под двойным наблюдением (гастроэнтеролога и психиатра), принимает флюанксолол (0,5 мг утром), мотилиум в режиме «по требованию», чувствует себя

хорошо, жалоб не предъявляет, ведет активный образ жизни.

Таким образом, представленный клинический пример свидетельствует о сложности диагностики идиопатического гастропареза, значении психоэ-

моциональных факторов в его развитии, о лечебной эффективности прокинетики (мотилиума) и нередко возникающей необходимости одновременного наблюдения больного у гастроэнтеролога и психиатра.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 112 с.
1. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis V.A. Functional dyspepsia. M.: MEDpress-inform, 2011. — 112 p.
2. Лялюкова Е.А., Ливзан М.А. Клиническое наблюдение пациентки с гастропарезом и дисплазией соединительной ткани // Лечащий врач. — 2011. — № 2. — С.
2. Lyalyukova Ye.A., Livzan M.A. Clinical case of the patient with gastroparesis and connective tissue dysplasia // Lechaschy vrach. — 2011. — N 2. — P.
3. Шептулин А.А. Прокинетики: препарат мотилиум: фармакологические свойства и возможности клинического применения // Клиническая медицина. — 1997. — № 11. — С. 48–50.
3. Sheptulin A.A. The prokinetic drug motilium: pharmacological properties and potentials of clinical application // Klin. med. — 1997. — N 11. — P. 48–50.
4. Abell T.L., Bernstein R.K., Cutts T. et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review // Neurogastroenterol. Motil. — 2006. — Vol. 18. — P. 263–283.
4. Abell T.L., Camilleri M., Donohoe K. et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 753–763.
6. Abell T.L., Lou J., Tabbaa M. et al. Gastric electrical stimulation for gastroparesis improves nutritional parameters at short, intermediate, and long-term follow-up // JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. — 2003. — Vol. 27. — P. 277–281.
7. Abell T.L., van Cutsem E., Abrahamsson H. et al. Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis // Digestion. — 2002. — Vol. 66. — P. 204–212.
8. Arts J., van Gool S., Caenepeel P. et al. Influence of intrapyloric botulinum toxin injection on gastric emptying and meal-related symptoms in gastroparesis patients // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24. — P. 661–667.
9. Braden B., Adams S., Duan L.P. et al. The ¹³C-acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108. — P. 1048–1055.
10. Bromer M.Q., Friedenberg F., Miller L.S. et al. Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis // Gastrointest. Endosc. — 2005. — Vol. 6. — P. 833–839.
11. Friedenberg F.K., Palit A., Parkman H.P. et al. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 416–423.
12. Gupta P., Rao S.S. Attenuation of isolated pyloric pressure waves in gastroparesis in response to botulinum toxin injection: a case report // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 56. — P. 770–772.
13. Hou Q., Lin Z., Dusing R. et al. Optimizing the diagnostic power with gastric emptying scintigraphy at multiple time points // BMC Med. Res. Methodol. — 2011. — Vol. 11. — P. 84.
14. Karamanolis G., Tack J. Proton pump inhibitors — now and in the future // Dig. Dis. Sci. — 2006. — Vol. 24. — P. 297–307.
15. Keller J. Gastroparesis: Diagnostik und therapie // XIV. Gastroenterologie-Seminarwoche Titisee. — Falk Foundation. — 2012. — S. 53–56.
16. Lee A., Wilding G., Kuo B. Variable abnormal physiological motility in the proximal upper gastrointestinal tract in gastroparesis // Neurogastroenterol. Motil. // 2012. — Vol. 24. — P. 652–657.
17. Maqbool S., Parkman H.P., Friedenberg F.K. Wireless capsule motility: comparison of the SmartPill GI monitoring system with scintigraphy for measuring whole gut transit // Dig. Dis. Sci. — 2009. — Vol. 54. — P. 2167–2214.
18. McCallum R.W., Lim Z., Forster J. et al. Gastric electrical stimulation improves outcomes of patients with gastroparesis for up to 10 years // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 9. — P. 314–319.
19. Ordog T., Takayama I., Cheung W.K. et al. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis // Diabetes. — 2000. — Vol. 49. — P. 1731–1739.
20. Park M.I., Camilleri M. Gastroparesis: Clinical update // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1129–1139.
21. Perri F., Bellini M., Portincasa P. et al. ¹³C-octanoic acid breath test (OBT) with a new test meal (EXPIROGer): Toward standardization for testing gastric emptying of solids // Dig. Liver. Dis. — 2010. — Vol. 42. — P. 549–553.
22. Revicki D.A., Rentz A.M., Dubois D. et al. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms // Qual. Life Res. — 2004. — Vol. 13. — P. 833–844.
23. Soykan I., Sivri B., Saroseik I. et al. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis // Dig. Dis. Sci. — 1998. — Vol. 43. — P. 2398–2404.
24. Tack J., Janssen P. Gastrointestinal Motility // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26. — P. 647–665.
25. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 1553–1579.
26. Viramontes B.E., Kim D.Y., Camilleri M. et al. Validation of a stable isotope gastric emptying test for normal, accelerated or delayed gastric emptying // Neurogastroenterol. Motil. — 2001. — Vol. 13. — P. 567–574.
27. Wang Y.R., Fisher R.S., Parkman H.P. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States; trends, characteristics and outcomes, 1995–2004 // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103. — P. 313–322.

УДК [616.98:579.835.12](063)

Обсуждение докладов рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Любляна, 2012)

А.А. Шептулин

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

Review of the European *Helicobacter* Study Group Workshop reports (Ljubljana, 2012)

А.А. Sheptulin

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

Цель обзора. Обсудить доклады, заслушанные в ходе рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Любляна, 13–15.09.2012).

Основные положения. Продолжают изучаться возможные корреляции инфекции *H. pylori* с частотой развития различным заболеванием — как положительными (с колоректальным раком, заболеваниями печени, болезнью Альцгеймера), так и отрицательными (с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, аденокарциномой пищевода, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, бронхиальной астмой). В силу растущей резистентности *H. pylori* к различным антибиотикам нуждаются в дальнейшем совершенствовании схемы эрадикационной терапии.

Заключение. Патогенетические и клинические аспекты проблемы инфекции *H. pylori* требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, резистентность, эрадикационная терапия.

The aim of review. To discuss the reports delivered at the International Workshop of the European *Helicobacter* Study Group (Ljubljana, Slovenia, 13–15 September 2012).

Summary. Possible correlations of *H. pylori* infection with rate of various diseases development — both positive (colorectal cancer, liver diseases, Alzheimer's disease), and negative (gastroesophageal reflux disease, adenocarcinoma of the esophagus, chronic inflammatory bowel diseases, bronchial asthma) continue to be studied. Increasing resistance *H. pylori* to various antibiotics require the further improvement of modes of eradication therapy.

Conclusion. Pathogenic and clinical aspects of *H. pylori* infection issue require further investigation.

Key words: infection *Helicobacter pylori*, resistance, eradication therapy.

С 13 по 15 сентября 2012 г. в Любляне (Словения) проходило рабочее совещание Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [European Helicobacter Study Group]. В нем приняли участие известные и авторитетные специалисты по данной проблеме: С. O'Morain (Ирландия), D. Graham (США), P. Malfertheiner (Германия), F. Megraud (Франция), P. Sipponen (Финляндия), A. Axon (Великобритания), R. Hunt (Канада), F. Bazzoli (Италия) и др.

Поскольку основные положения консенсуса «Маастрихт-4», касавшиеся современных подходов к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, были подробно освещены в ходе предыдущего рабочего совещания этой группы (Дублин, 2011), тематика данного форума была более разнообразной и включала в себя в ряду прочих недостаточно изученные и противоречиво освещаемые проблемы.

До сих пор остается открытым вопрос — когда появился у человека пилорический геликобактер? Как показал в своем докладе J. Atherton (Великобритания), история «существования» пилорического геликобактера и человека насчитывает более 50 000 лет. Понятно, что ни подтвердить, ни опровергнуть эти цифры невозможно. Однако, по сообщению D. Graham (США), в 2012 г. в Китае были найдены хорошо сохранившиеся останки человека, умершего более 2000 лет назад. При вскрытии установлено, что он умер от прободения язвы препилорического отдела желудка и был при жизни инфицирован *H. pylori*.

Официальной датой открытия Нобелевскими лауреатами Б. Маршаллом (B. Marshall) и Р. Уорреном (R. Warren) этого микроорганизма считается 1983 г. Но в докладе A. Sonnenberg (США) приведены убедительные данные, что в 1899 г. профессор Краковского университета В. Яворский сделал от руки карандашный рисунок картины слизистой оболочки желудка, которую он наблюдал в микроскоп. На этом рисунке был явственно виден пилорический геликобактер. В. Яворский назвал его *V. rugula* и в опубликованной работе высказал предположение о его этиологической роли в развитии заболеваний желудка. Однако в дальнейшем об этой работе забыли, поскольку она была напечатана на польском языке. Отсюда напрашивается вывод: новые факты и предложения следует всегда публиковать, как принято сейчас говорить, в рейтинговых журналах.

Кто передает пилорический геликобактер детям? М. Okuda и соавт. (Япония) представили результаты исследования об инфицированности *H. pylori* детей, их родителей, а также бабушек и бабушек. У родителей *H. pylori*-отрицательных детей частота выявления микроорганизма составила 8,5%, тогда как у родителей *H. pylori*-положительных детей — 47,5%. А

вот представители более старшего поколения, по-видимому, не играют существенной роли в передаче *H. pylori* внукам: частота обнаружения инфекции у бабушек и бабушек *H. pylori*-отрицательных и *H. pylori*-положительных детей оказалась одинаковой (около 50%).

Вопросы связи *H. pylori* с язвенной болезнью, функциональной диспепсией и раком желудка на совещании практически не обсуждались, так как они детально были отражены в консенсусе «Маастрихт-4». Тем не менее, важными следует признать данные, которые приведены Т. Kosunen и соавт. (Финляндия). Согласно этим данным, после начала проведения эрадикации *H. pylori* показатели смертности от язвенной болезни, как среди мужчин, так и среди женщин, снизились более чем в 3 раза.

Еще раз было подтверждено (J.H. Wadell, Дания), что клинические симптомы функциональной диспепсии не зависят от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*. Р. Moayyedi (Канада) и F. di Mario и соавт. (Италия) представили результаты двух мета-анализов, включавших более 4000 больных каждый, и показали, что эффективность эрадикации в отношении устранения симптомов функциональной диспепсии остается низкой. Показатели NNT — number needed to treat (число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента был достигнут положительный эффект) в первом мета-анализе составили 10, во втором — 14. Через 15 лет после эрадикации симптомы функциональной диспепсии, несмотря на отсутствие инфекции *H. pylori*, сохранялись у 70% больных. Поэтому, по мнению авторов, целесообразность проведения эрадикации *H. pylori* при данном заболевании определяется только снижением риска развития язвенной болезни и рака желудка.

Два доклада поставили под сомнение, казалось бы, незыблемое сейчас положение о том, что своевременное выявление выраженной атрофии слизистой оболочки желудка и ее оценка с применением новой гистологической классификации хронического гастрита OLGA [Operative Link for Gastritis Assessment], учитывающей степень атрофии и кишечной метаплазии, позволят кардинально улучшить ситуацию с поздней диагностикой злокачественных новообразований желудка. Как показали M. Leia и соавт. (Латвия), в большинстве случаев рак протекает с нормальным уровнем пепсиногена I и II, что свидетельствует об отсутствии атрофических изменений фундального отдела желудка и снижает ценность применения «Гастропанели». M. Varbanova и соавт. (Германия) пришли к заключению, что рак желудка не коррелирует с выраженностью атрофии и кишечной метаплазии по классификации хронического гастрита OLGA.

Несколько докладов было посвящено возможной связи *H. pylori* с развитием некоторых забо-

леваний и их осложнений. Применительно к одним заболеваниям эта связь оказалась положительной, применительно к другим — отрицательной.

Так, Т. Rokkas (Греция) привел данные о наличии положительной корреляции между инфекцией *H. pylori* и возникновением аденоматозных полипов толстой кишки и колоректального рака. По результатам мета-анализа, при наличии *H. pylori* относительный риск (ОР) развития аденоматозных полипов составил 1,36–1,92, а колоректального рака — 1,24. Автор предположил, что неблагоприятное влияние микроорганизма может реализовываться через следующую цепочку событий: инфицирование слизистой оболочки желудка *H. pylori* приводит к ее атрофическим изменениям, что вызывает повышение выработки в G-клетках антрального отдела желудка, стимулирующего, в свою очередь, пролиферацию колоноцитов.

Изучалась возможная роль *H. pylori* в развитии заболеваний печени. Так, L.D. Silva и соавт. (Бразилия) выявили независимую связь между обнаружением ДНК пилорического геликобактера в гепатоцитах и вирусными гепатитами В и С, причем характеристики микроорганизмов, найденных в гепатоцитах, совпадали с таковыми у бактерий, выделенных со слизистой оболочки желудка. По мнению авторов, это говорит о ретроградном пути их проникновения в печень. Примечательно, что у больных с алкогольными поражениями органа и аутоиммунным гепатитом ДНК пилорического геликобактера в гепатоцитах обнаружить не удалось.

A. Agrawal и соавт. (Индия) изучали связь между начальными проявлениями печеночной энцефалопатии и уровнем аммиака при циррозах печени, с одной стороны, и инфицированностью больных *H. pylori*, с другой. Оказалось, что у таких пациентов инфекция *H. pylori* выявлялась значительно чаще, чем у больных без признаков печеночной энцефалопатии (соответственно в 63 и 37% случаев), а уровень аммиака в крови был существенно выше. Эрадикационная терапия привела к снижению содержания аммиака в крови и улучшению результатов психометрических проб.

L. Leteneur (Франция) установил наличие положительной корреляции между инфекцией *H. pylori* и развитием болезни Альцгеймера (ОР=1,45). Автор предположил, что пилорический геликобактер, выступающий здесь в роли триггера, способен вызывать — по типу молекулярной мимикрии — клеточный и гуморальный ответ (возможно, с участием провоспалительных цитокинов), приводящий к перекрестным иммунным реакциям с развитием демиелинизирующих процессов в нервной ткани.

Предшествующие исследования указывали на более высокую частоту выявления антител к *H. pylori* у больных *ишемической болезнью серд-*

ца (ИБС) и их корреляцию с высоким уровнем триглицеридов. Однако последующие работы не подтвердили связь между инфекцией и ИБС. Как отметил F. Franceschi (Италия), в истекшем году было опубликовано только одно исследование по этой проблеме с отрицательными результатами.

Несмотря на то, что консенсус «Маастрихт-4» отверг предположение о возможной протективной роли микроорганизма при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, J. Atherton (Великобритания) представил данные о наличии отрицательной связи между инфекцией *H. pylori* и развитием рефлюкс-эзофагита (ОР=0,67), пищевода Баррета (ОР=0,46) и аденокарциномы пищевода (ОР=0,37).

Т. Rokkas (Греция) привел результаты мета-анализа 35 работ о связи хронических воспалительных заболеваний кишечника с наличием *H. pylori*, показав отсутствие корреляции с возникновением неспецифического язвенного колита (ОР=0,516) и болезни Крона (ОР=0,405).

F. Franceschi (Италия) в своем докладе продемонстрировал выводы опубликованных в последние годы нескольких работ, свидетельствующих о меньшем риске развития бронхиальной астмы у детей, инфицированных *H. pylori*. В экспериментальных исследованиях на животных было обнаружено, что наличие микроорганизма снижает гиперчувствительность рецепторов бронхов к действию аллергенов.

Спорным пока остается вопрос о связи *H. pylori* и метаболического синдрома. С одной стороны, как указал F. Franceschi (Италия), получены данные о более высокой частоте метаболического синдрома при инфицировании *H. pylori* и наличии положительной корреляции между инфекцией и инсулинорезистентностью. С другой стороны, как отметил автор, эрадикационная терапия ведет к увеличению концентрации грелина, снижению уровня лептина, повышению аппетита и, как следствие, к достоверному увеличению массы тела и риска развития ожирения.

Ряд докладчиков (S. Everica, Словения; V. Plecko и соавт., Хорватия; T. Alarkon и соавт., Испания; T. Vecerikli и соавт., Турция) привели данные о резистентности *H. pylori* к антибиотикам в разных странах, заметно отличавшиеся друг друга. В частности, показатели резистентности к амоксициллину колеблются в настоящее время от 0% (в Словении) до 10,4% (в Испании), к кларитромицину — от 16% (в Словении) до 40% (в Испании), к метронидазолу — от 29% (в Словении) до 33% (в Испании), к левофлоксацину — от 2,1% (в Испании) до 26,7% (в Турции), к рифабутину — от 2,1% (в Германии) до 26,5% (в Испании).

J. Gispert (Испания), основываясь на очень большом материале, представил современные возможности ступенчатого лечения, позволяющие в

итоге достичь эрадикации у подавляющего числа больных. Так, при применении в течение 10–14 дней стандартной тройной терапии (ингибиторы протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин) в качестве схемы первой линии частота эрадикации составляет 80%. При назначении квадротерапии (ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, тетрациклин, метронидазол) как терапии второй линии аналогичный показатель колеблется от 79% (при 10-дневном курсе) до 82% (при 14-дневном). При этом, однако, общая вероятность достижения эрадикации (с учетом эффективности схемы первой линии) повышается до 94%. 10-дневный курс терапии третьей линии (ингибиторы протонной помпы, амоксициллин, левофлоксацин) оказывается эффективным в 84% случаев, а общая вероятность достижения эрадикации возрастает до 98%. Наконец, 10-дневная терапия четвертой линии (ингибиторы протонной помпы, амоксициллин и рифабутин), эффективный у 50% больных, дает возможность довести общую вероятность эрадикации до 99,5%. Когда одного из крупнейших специалистов по гелико-

бактерной инфекции Д. Грехэма (D. Graham) попросили прокомментировать эти данные и сказать, сколько в его практике было случаев, когда ступенчатая эрадикационная терапия не позволяла бы ему добиться эрадикации, получили ответ: «Ни одного».

Таким образом, завершая обзор докладов рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori*, следует отметить, что указанная проблема еще очень далека от своего решения. Необходимо продолжение изучения корреляции инфекции *H. pylori* с различными заболеваниями — как положительной связи (с колоректальным раком, болезнями печени, нейродегенеративными заболеваниями), так и отрицательной (с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и аденокарциномой пищевода, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, бронхиальной астмой). С учетом растущей устойчивости *H. pylori* к антибиотикам требуют постоянного совершенствования схемы эрадикационной терапии.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

А.Л. Коркин — Общие закономерности, особенности развития и течения желчнокаменной болезни на фоне описторхоза.

A.L. Korkin — General principles, features of development and course of gallstone disease on a background of opisthorchiasis.
(The theses for PhD degree)

Цель работы — определить общие закономерности патогенеза и особенности системообразующих факторов развития и течения *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) на фоне описторхоза и без такового, разработать и научно обосновать рациональные методы лечения и вторичной профилактики в рассматриваемых случаях.

В ходе проведения 1-го этапа работы скринировано 1028 пациентов с факторами риска развития ЖКБ и 40 жителей ХМАО-Югры без таковых. У 369 (35,8%) обследованных выявлены клинико-лабораторные и инструментальные признаки билиарной дисфункции, являющиеся основной причиной обращения за медицинской помощью. При этом у 89 (8,7%) диагностированы функциональные нарушения билиарной системы без ЖКБ и описторхоза, а у 280 (27,2%) выявлены ЖКБ, описторхоз или их комбинация.

Из 211 пациентов, прошедших полное обследование в соответствии с критериями включения и исключения, было 99 (46,7%) мужчин и 112 (53,3%) женщин (возраст 42,2±11,7 года). Среди них у 72 выявлены ЖКБ и описторхоз, у 53 — ЖКБ без описторхоза, у 14 — описторхоз без ЖКБ, у 53 — поздние осложнения описторхоза.

В группу сравнения включены 19 человек, у которых не было клинических, лабораторных и инструментальных проявлений билиарной дисфункции, а также факторов риска развития ЖКБ.

Первую группу составили 53 человека с ЖКБ без описторхоза. Критерии включения: 2–3-я стадии ЖКБ по результатам УЗИ желчного пузыря, отсутствие описторхоза по результатам дуоденального зондирования, копрологического исследования, выявление антител в ходе иммуноферментного анализа, информированное согласие на проведение исследования.

Во вторую группу вошли 72 человека с ЖКБ и описторхозом. Критерии включения: 2–3-я стадии ЖКБ по результатам УЗИ желчного пузыря, наличие описторхоза по результатам дуоденального зондирования и/или копрологического исследования, информированное согласие на проведение исследования.

Третью группу составили 14 человек с описторхозом без ЖКБ. Критерии включения: отсутствие 2–3-й стадии ЖКБ по результатам УЗИ желчного пузыря, наличие описторхоза по результатам дуоденального зондирования и/или копрологического исследования, информированное согласие на проведение исследования.

На 2-м этапе изучена динамика течения ЖКБ под влиянием антигельминтной терапии празиквантелом, урсосаном у пациентов со 2-й и 3-й стадиями ЖКБ в сочетании с описторхозом.

На 3-м этапе проведено исследование биохимического состава крови и литогенных свойств желчи у пациентов с поздними осложнениями описторхоза (4–6-я группы), а также анализ эффективности хирургических и медикаментозных методов лечения этих осложнений. У 19 человек поздние осложнения описторхоза выявлены при эндоскопической папиллосфинктеротомии (четвертая группа), у 24 — после реконструктивных операций на желчевыводящих путях (пятая группа), у 10 — после стентирования желчных протоков (шестая группа).

Анализ жалоб, результатов клинических и биохимических (лабораторных), а также инструментальных методов исследования выполнен в соответствии с индивидуальной картой обследуемого пациента с ЖКБ, разработанной при подготовке к проведению исследования.

По результатам исследования ЖКБ при описторхозе встречается у населения Западной

Сибири с частотой 27,8 случаев заболевания на 1000 жителей, что превышает среднестатистические общероссийские данные о распространенности ЖКБ — 16,6 случаев на 1000 жителей.

К наиболее значимым триггерным факторам ЖКБ на фоне описторхоза относится различная патология желчного пузыря, встречающаяся в 77% случаев во 2-й стадию ЖКБ на фоне описторхоза при невысоком уровне нарушений обмена холестерина и пигментов (17,3% случаев) по сравнению с ЖКБ без описторхоза (35,6% случаев).

Особенностью клинической картины у пациентов с ЖКБ на фоне описторхоза являются болевой синдром, билиарная и желудочная диспепсия, составляющие во 2-й стадии холецистолитиаза 78,8, 48,1 и 30,8% соответственно; в этой стадии заболевания преобладает болевая форма — 69,2%, при ЖКБ без описторхоза она установлена у 17% пациентов.

Для больных ЖКБ на фоне описторхоза характерно превышение в сыворотке крови щелочной фосфатазы и провоспалительных белков ($\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, γ -глобулинов) и снижение содержания фосфолипидов. Активация холестерина литогенеза, проявляющаяся гиперхолестеринемией ($1,23 \pm 0,10$ и $1,93 \pm 0,18$ мкмоль/л для печеночной и пузырной желчи соответственно), обусловлена внутрипротоковым желчным холестазом ($r = +0,77$ для холестерина и щелочной фосфатазы в печеночной желчи) и повышенным уровнем нуклеаторов холестерина в пузырной желчи — альбуминов ($1,02 \pm 0,12$ г/л) и $\alpha 2$ -, γ -глобулинов ($0,99 \pm 0,09$ и $3,66 \pm 0,36$ г/л соответственно) при сохранении концентрационной функции желчного пузыря.

У больных ЖКБ без описторхоза гиперхолестеринемия ($1,02 \pm 0,16$ и $2,45 \pm 0,48$ мкмоль/л для печеночной и пузырной желчи соответственно) вызвана увеличением печеночной секреции холестерина ($r = +0,73$ при $p < 0,05$ для холестерина в печеночной желчи и сыворотке крови) и нарушением его реабсорбции в желчном пузыре ($r = -0,34$ при $p < 0,05$ для холестерина в пузырной желчи и сыворотке крови).

Активация пигментного литогенеза при ЖКБ на фоне описторхоза проявляется превышением уровня прямого билирубина в печеночной и пузырной желчи ($47,62 \pm 7,73$ и $63,89 \pm 21,45$ мкмоль/л соответственно) вследствие деконъюгации прямого билирубина в желчи в условиях хронического воспаления в желчных протоках.

Результатом синергичной активации холестерина, пигментного литогенеза и воспаления в желчном пузыре и желчных протоках у пациентов с ЖКБ на фоне описторхоза является образование смешанных и пигментных макролитов в 57%

случаев заболевания, что значительно превышает частоту их встречаемости у больных ЖКБ без описторхоза (19%).

При ЖКБ на фоне описторхоза комплексная терапия празиквантелом и урсосаном эффективна в 72,3 и 53,8% случаев (во 2-й и 3-й стадиях заболевания соответственно), монотерапия урсосаном — в 16,7 и 20,0% случаев (во 2-й и 3-й стадиях), монотерапия празиквантелом — в 29,4 и 15,4% случаев (во 2-й и 3-й стадиях заболевания). Наиболее успешной является комплексная литолитическая терапия празиквантелом и урсосаном во 2-й стадии холецистолитиаза за счет наиболее интенсивного воздействия на специфические механизмы желчного литогенеза при описторхозе — до формирования крупных желчных макролитов.

Поздние осложнения описторхоза, обусловленные нарушением проходимости желчных протоков, сопровождаются активацией холестерина и пигментного литогенеза с формированием микролитов и сладжированием желчи в желчных протоках и желчном пузыре у 45% пациентов. Основным триггером желчного литогенеза у 93% данных пациентов является выраженный холестаза с 10–25-кратным превышением уровня прямого билирубина в сыворотке крови, купирующийся при оперативной коррекции нарушения проходимости желчных протоков в 7 и 33% случаев (на 8-й и 15-й день операции).

Назначение урсосана при хирургической коррекции поздних осложнений описторхоза, сопровождающихся нарушением проходимости желчных протоков, сладжированием желчи и/или выраженным холестазом в дооперационном и раннем послеоперационном периодах, дает возможность на 8-й день после операции достичь четырехкратного увеличения случаев разрешения холестаза. Это позволяет рассматривать назначение урсосана пациентам с поздними осложнениями описторхоза в дооперационном и раннем послеоперационном периодах как важный способ вторичной профилактики ЖКБ.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Э.Г. Волкова.

Дата защиты: 16.02.2010 на заседании диссертационного совета Д 208.101.01 при ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

М.В. Бундина — Исходы циррозов печени различной этиологии.

M.V. Bundina — Outcomes of liver cirrhoses of various etiology
(The theses for MD degree)

Цель работы — определить частоту и особенности развития осложнений цирроза печени (ЦП) в зависимости от его этиологии.

В исследование были включены 458 больных ЦП — 255 мужчин и 203 женщины. Средний возраст больных составил $37,9 \pm 12,1$ года (24–66 лет).

Включение пациентов в исследование проводилось во время первичной госпитализации. Диагноз ЦП устанавливался на основании характерных клинических, лабораторных и инструментальных признаков, выявляемых при ультразвуковом исследовании, эзофагогастродуоденоскопии и компьютерной томографии.

Для установления этиологии ЦП проводились: определение маркеров (антигенов, антител) вируса гепатита В (HBV), вируса гепатита С (HCV), вируса гепатита D (HDV) методом непрямого иммуноферментного анализа; определение РНК вируса гепатита С, ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита D в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции, аутоантител в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа; исследование суточной экскреции меди; генетическое исследование, биопсия печени с гистологическим исследованием биоптатов.

Изучение этиологической структуры ЦП у обследованных показало, что первое место среди причин развития заболевания занимает алкоголь — 40% (183 пациента), второе — вирусы HBV, HCV, HDV и их сочетания — 29% (130 пациентов), третье — сочетание двух этиологических факторов (алкоголя и вирусов) — 9% (43 пациента). При суммарном подсчете это составило более 2/3 от общего числа больных (78%).

Реже ЦП оказывается следствием холестатических заболеваний печени (первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита) — 9% (43 пациента), аутоиммунного гепатита — 7% (33 пациента), стеатогепатита, лекарственного гепатита, саркоидоза — 3,1% (14 пациентов) и метаболических нарушений (болезни Вильсона, наследственного гемохроматоза и т. д.) — 2,9% (12 пациентов).

Ведущим осложнением у больных ЦП был асцит — 224 (34%) случая, далее следовали печеночная энцефалопатия (ПЭ) — 130 (20%) случаев и кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) — 56 (8%) случаев. К более

редким осложнениям отнесены развитие спонтанного бактериального перитонита (СБП) и/или мономикробного ненейтрофильного бактериального асцита (ММНБА) — 43 (6%) случая, гепаторенального синдрома (ГРС) — 28 (4%) случаев и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) — 20 (3%) случаев.

У пациентов с ЦП не было найдено достоверных различий в частоте возникновения таких осложнений, как асцит, кровотечение из ВРВП и ГРС в зависимости от этиологии заболевания. Отмечена тенденция к более высокой частоте возникновения ПЭ — 75 (28%) случаев ($p = 0,058$), а также СБП и/или ММНБА — 22 (8%) случая ($p = 0,06$) у больных с алкогольным ЦП по сравнению с другими этиологическими группами пациентов. У больных с вирусной и сочетанной (алкогольной и вирусной) этиологией заболевания выявлена достоверно более высокая частота развития ГЦК — 14 (8%) и 6 (9%) случаев соответственно.

Основной причиной смерти при большинстве этиологических факторов была печеночная недостаточность. Исключение составили лишь вирусные и сочетанные (алкогольные и вирусные) ЦП, где первое место среди причин летальных исходов занимало развитие ГЦК — более половины всех случаев (56,25 и 50% соответственно).

Проведение противовирусной терапии (ПВТ) у пациентов с вирусной и сочетанной (алкогольной и вирусной) этиологией ЦП с достижением только биохимического ответа на лечение, которое выразилось в статистически значимом снижении уровня аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, сопровождалось уменьшением среднего значения баллов по прогностической шкале Child–Pugh по сравнению с группой пациентов, у которых такая терапия не проводилась ($6,9 \pm 2,7$ и $11,9 \pm 4,0$ балла соответственно, $p = 0,05$). В группе больных, получавших ПВТ, также выявлена достоверно более низкая частота развития таких осложнений, как ПЭ (13,5%, $p = 0,003$) и ГЦК (5%, $p = 0,0035$). Уменьшение данного показателя, а также тяжести течения заболевания, рассчитанной по шкале Child–Pugh, дает возможность говорить о снижении риска прогрессирования ЦП и увеличивает шансы пациентов, ожидающих трансплантации печени, на успешное запланнированное хирургическое вмешательство.

У больных, получавших ПВТ, у которых в дальнейшем развивалась ГЦК, наблюдались более позднее возникновение опухоли (в среднем $34,5 \pm 4,5$ мес, $p=0,003$) и более низкие показатели по шкале Child–Pugh ($8,9 \pm 2,3$ балла, $p=0,004$) по сравнению с теми, у кого такое лечение не проводилось ($20,3 \pm 2,8$ мес и $10,9 \pm 4,1$ балла соответственно).

Диссертация *на соискание ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального обра-

зования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития.

Научный руководитель: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т. Ивашкин.**

Дата защиты: 21.05.2012 на заседании диссертационного совета Д208.040.10 при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития.