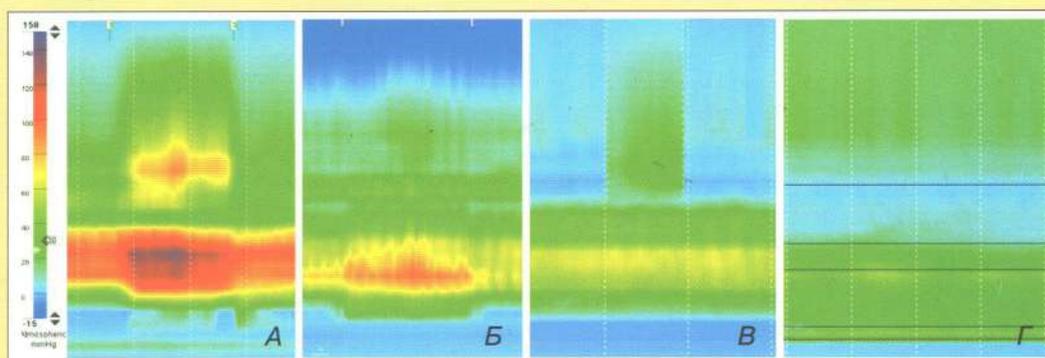




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



4 типа диссинергии мышц тазового дна, аноректальная манометрия высокого разрешения (HRAM). Пояснения на с. 4–14

№5



2013

Лекции и обзоры

- А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, В.Т. Ивашкин*
Клиническое значение исследования двигательной функции
пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее 4

Оригинальные исследования

- В.О. Кайбышева, Ю.А. Кучерявый, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова,
М.Ю. Коньков, И.В. Маев, В.Т. Ивашкин*
Результаты многоцентрового наблюдательного исследования
по применению международного опросника GerdQ для диагностики
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 15
- Резолюция Симпозиума по обмену научной медицинской информацией
«Проблема ГЭРБ с обсуждением возможностей применения
опросника GerdQ как дополнительного инструмента
для диагностики ГЭРБ в практике клинициста» от 26 июня 2013 г. 24
- С.Г. Шаповальянц, С.Е. Ларичев, М.Е. Тимофеев,
И.В. Бабкова, З.А. Жемухова, О.И. Серегина*
Возможности консервативного лечения при острой спаечной
тонкокишечной непроходимости..... 25

Гепатология

- А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин*
Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот 32
- М.В. Маевская, И.Н. Тихонов, В.Т. Ивашкин*
Телапревир: возможности применения у отдельных групп больных 46
- Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, Д.П. Кашкин, А.В. Смородский,
А.В. Слободяник, С.А. Солдатов, М.В. Колдин*
Применение терлипессина при кровотечениях из варикозно-расширенных
вен пищевода у больных циррозом печени с синдромом
портальной гипертензии 57

Новости колопроктологии

- А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко, В.В. Веселов*
Предикторы эффективности инфликсимаба у больных
с тяжелой атакой язвенного колита 65

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

- Т.Л. Лапина, Э.Р. Мутигулина, В.Т. Ивашкин*
Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* 74

Обмен опытом

- Е.А. Полуэктова, С.Ю. Кучумова, А.А. Курбатова, А.А. Шептулин,
О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин*
Непрерывно рецидивирующее (на протяжении двух лет) течение
диарейного варианта СРК (Клиническое наблюдение)..... 81

Информация

- Резюме диссертаций: информация из ВАК России 90

The lectures and reviews

A.S. Trukhmanov, O.A. Storonova, V.T. Ivashkin
Clinical value of motor function of digestive system investigation: past, present and future4

Original investigations

V.O. Kaybysheva, Yu.A. Kucheryavy, A.S. Trukhmanov, O.A. Storonova, M.Yu. Konkov, I.V. Mayev, V.T. Ivashkin
Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for diagnostics of gastroesophageal reflux disease..... 15

Resolution of Symposium on scientific medical communication
«The issue of GERD with discussion of potential of GerdQ questionnaire as additional tool for GERD diagnostics in clinician’s practice» of 26 June 2013 24

S.G. Shapovalyants, S.Ye. Larichev, M.Ye. Timofeyev, I.V. Babkova, Z.A. Zhemukhova, O.I. Seryogina
Options of conservative treatment at acute adhesive smallintestinal obstruction 25

Hepatology

A.F. Sheptulina, Ye.N.Shirokova, V.T. Ivashkin
Nuclear receptors in regulation of bile acids transport and metabolism 32

M.V. Mayevskaya, I.N. Tikhonov, V.T. Ivashkin
Telaprevir: options of application in separate patient groups 46

B.N. Kotiv, I.I. Dzidzava, D.P. Kashkin, A.V. Smorodsky, A.V. Slobodyanik, S.A. Soldatov, M.V. Koldin
Terlipressin at esophageal varicose bleeding at liver cirrhosis with portal hypertension syndrome 57

News of coloproctology

A.O. Golovenko, I.L. Khalif, O.V. Golovenko, V.V. Veselov
Predictors of infliximab efficacy in patients with severe attack of ulcerative colitis..... 65

National college of gastroenterologists, hepatologists

T.L. Lapina, E.R. Mutigulina, V.T. Ivashkin
Rational choice of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection 74

Exchang of experience

Ye.A. Poluektova, S.Yu. Kuchumova, A.A. Kurbatova, A.A. Sheptulin, O.S. Shifrin, V.T. Ivashkin
Continuously relapsing (for two years) course of diarrheal variant of IBS (Clinical case) 81

Information

Thesis abstracts: information from the Higher attestation comission 90

Российский журнал
Гастроэнтерологии,
Гепатологии,
Колопроктологии

№ 5 • Том 23 • 2013

Russian Journal of
Gastroenterology,
Hepatology,
Coloproctology

Volume 23 • № 5 • 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.Мухина
А.И.Пальцев
Л.К.Пархоменко
В.Д.Пасечников
С.Д.Подымова
Г.В.Римарчук
В.И.Симоненков
А.В.Ткачев
Е.Д.Федоров
И.Л.Халиф
Г.В.Цодиков
А.В.Шапошников

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

Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее

А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, 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

Clinical value of motor function of digestive system investigation: past, present and future

A.S. Trukhmanov, O.A. Storonova, 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. Осветить современные методы исследования двигательной функции пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, аноректальной области и их клиническое значение.

Основные положения. Первые попытки изучения качественных и количественных показателей двигательной функции желудочно-кишечного тракта клиницисты предприняли в 80-х годах XIX века. В настоящее время исследование двигательной функции пищевода возможно как методом открытых катетеров (водно-перфузионная манометрия), так и с помощью новейшего высокотехнологичного метода – манометрии высокой разрешающей способности (*high resolution manometry*, HRM) и объемной 3D манометрии. Совместное выполнение HRM и импедансометрии позволяет провести дифференциальную диагностику типа отрыжки, выявить аэрофагию, что дает возможность индивидуализировать лечение пациента.

The aim of review. To demonstrate modern methods of investigation of motor function of the esophagus, stomach, small and large intestine, anorectal area and their clinical value.

Key points. First attempts to study qualitative and quantitative indicators of gastro-intestinal motor function were undertaken by clinicians in 80ies years of XIX century. Nowadays investigation of motor function of the esophagus can be carried out both by open catheter method (water perfused manometry), and by the newest hi-tech method – *high resolution manometry* (HRM) and volume 3D manometry. Combined recording of HRM and impedance allows to carry out differential diagnostics at belching, to detect aerophagy that helps to individualize treatment of the patient.

The «gold standard» diagnostics of stomach motor disorders is radioisotope imaging. High resolution manometry allows to assess contractile function of pyloric part of the stomach, to reveal disorders of antro-

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: gastro@orc.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Trukhmanov Alexander S – MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: gastro@orc.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Сторонова Ольга Андреевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра инновационной терапии, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: storonova@yandex.ru, 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Storonova Olga A – MD, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

«Золотым стандартом» диагностики нарушений двигательной активности желудка является сцинтиграфическое исследование. Оценить сократительную функцию пилорического отдела желудка, выявить нарушения антродуоденальной координации позволяет манометрия высокого разрешения. Широко применяются также дыхательный тест с C¹³ октановой кислотой, ультразвуковое исследование, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Миоэлектрическая активность желудка и тонкой кишки может быть проанализирована методом электрогастроэнтерографии.

Для изучения двигательной функции толстой кишки и аноректальной области выполняются дефекография, исследование времени кишечного транзита с применением радиоактивных меток, тест изгнания баллона, сфинктерная профилометрия, манометрия толстой кишки твердотельным катетером и другие исследования. Современным методом оценки моторной активности аноректальной области, используемым в специализированных исследовательских центрах, является аноректальная манометрия высокой разрешающей способности. Этот метод позволяет оценить запирающую функцию сфинктерного аппарата прямой кишки, кишечный компонент держания кала.

Заключение. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы постоянно возрастает и умение диагностировать нарушения перистальтической активности по клиническим симптомам может и должно быть дополнено современными методами регистрации двигательной активности пищевода, желудка и кишечника.

Ключевые слова: двигательная функция, пищевод, манометрия высокой разрешающей способности, аноректальная манометрия.

Многие годы клиницистов интересовала возможность изучения качественных и количественных показателей двигательной функции желудочно-кишечного тракта. Важно было научиться не только диагностировать нарушения перистальтической активности как таковые, но и определять степень выраженности этих изменений.

Впервые зарегистрировать двигательную активность стенки пищевода и его сфинктеров попытались в начале 80-х годов XIX века Н. Kronecker и S.J. Meltzner, которые использовали для этих целей баллон, заполненный воздухом и соединенный с наружным датчиком давления. Однако полученные данные были неточными из-за медленного ответа системы на более быстрое сокращение стенки пищевода. В 1940-е годы ученые Franz J. Ingelfinger и W.O. Abbot проводили исследование двигательной активности пищевода с помощью баллона, заполненного водой, но они столкнулись с той же проблемой, что и Н. Kronecker и S.J. Meltzner.

duodenal coordination. C¹³-octanoic acid breath test, ultrasound investigation, single-photon emission computed tomography, magnetic-resonance tomography are widely applied as well. Myoelectric activity of the stomach and small intestine can be analyzed by electrogastroenterography method.

To study motor function of the colon and anorectal area defecography, intestinal transit time investigation with application of radioactive labels, balloon expulsion test, sphincter profilometry, large intestine manometry by solid-state catheter and other studies are performed. High resolution anorectal manometry is an up-to-date method of anorectal motor activity rating, that is practiced in specialized research centers. This method allows to estimate obturative function of rectal sphincter, intestinal component of stool continence.

Conclusion. Clinical value of digestive system motor function investigation grows steadily and skill to diagnose disorders of peristaltic activity according to symptoms can and should be complemented by with modern methods of esophageal, gastric and intestinal motor activity registration.

Key words: motor function, esophagus, high resolution manometry, anorectal manometry.

Следующим значительным этапом изучения двигательной активности пищевода и пищеводно-желудочного перехода было применение методики с открытыми катетерами. Впервые многоканальную регистрацию давления произвел в 1948–1950 годах Charles F. Code. В 50-е годы прошлого века Franz J. Ingelfinger определил манометрические признаки *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС). В 1958 г. Charles F. Code и С.Е. Texter применили еще один метод исследования двигательной активности пищевода, а именно метод с использованием электромагнитных датчиков, вводимых непосредственно в полость пищевода и регистрирующих давление. Однако широкого применения в клинической практике он не получил.

В 1970-е годы усилия ученых были направлены на то, чтобы компенсировать подвижность НПС во время дыхания. Результатом научных поисков стала разработка «датчика-рукава» (*sleeve sensor*) для длительной манометрии, которую осуществил John Dent – известный исследователь *гастро-*

эзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В 1977 г. R.C. Agndorfer разработал перфузионную систему для манометрии пищевода. Она оказалась высокочувствительной, позволила точно определить амплитуду сокращений в пищеводе и давление в НПС [5].

Наряду с зарубежными исследователями, отечественные ученые, такие как В.Х. Василенко, А.Л. Гребенев, Б.В. Петровский, В.И. Чиссов, С.А. Чернякевич, А.А. Шалимов и другие, внесли существенный вклад в разработку и усовершенствование методов изучения нарушений двигательной функции пищевода и нижнего пищеводного сфинктера. В 1970–1980 годах В.Х. Василенко и А.Л. Гребенев применяли в этих целях зонд, имеющий несколько баллонов небольшого диаметра, что давало возможность избежать излишней стимуляции пищевода и появления индуцированных исследованием вторичных сокращений его стенки. А.Л. Гребенев, используя метод баллонной манометрии, подтвердил значение изменения тонуса НПС в возникновении патологического заброса содержимого желудка в пищевод и нарушения проходимости кардии. Это позволило ему описать основные виды расстройств моторики пищевода, изучить этиологические, патофизиологические аспекты формирования ахалазии кардии, *грыж пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД) и рефлюкс-эзофагита [2].

В 1970-х годах С.А. Чернякевич внедрила метод иономанометрии пищевода-желудочного перехода с применением открытых катетеров, благодаря чему удалось объединить возможности манометрии и рН-метрии и давало возможность обнаружить скользящую хиатальную грыжу и гастроэзофагеальный рефлюкс [4]. В клинической практике манометрия пищевода широко применяется с 1980-х годов.

Основными показаниями к исследованию двигательной функции пищевода являются:

- жалобы пациента на дисфагию; цель исследования – выявить аномалии *верхнего пищеводного сфинктера* (ВПС) и глотки, первичные (например, ахалазия кардии) и вторичные (например, при склеродермии) расстройства двигательной активности пищевода);
- обследование пациентов с ГЭРБ; цель исследования – помощь в определении положения датчиков рН-зонда, исследование давления НПС (например, при слабом ответе на терапию), оценка дефектов перистальтики (необходимо перед фундопликацией);
- жалобы на некардиальные боли в грудной клетке; цель исследования – выявить первичные расстройства моторики пищевода, оценить болевой ответ на провокационные тесты;
- необходимость оценки поражения пищевода при системных заболеваниях (например, при склеродермии);

- подозрение на нервную анорексию (исключение пищевой этиологии);
- контроль и коррекция проводимой терапии, в том числе после пневмокардиодилатации.

Эта методика не применяется в тех случаях, когда противопоказаны любые инвазивные зондовые манипуляции. Использование современных катетеров позволило сократить противопоказания. При назначении пациенту исследования следует соблюдать ряд ограничений: диагностическая и лечебная эффективность процедуры должны быть выше опасности развития осложнений; результат диагностического исследования должен иметь практическое применение и иметь значение в определении тактики лечения больных. Вопрос о целесообразности проведения исследования решается индивидуально при наличии следующих состояний:

- болезни полости носа, рта, глотки, которые препятствуют введению катетера;
- острые деструктивные эзофагиты;
- аневризма аорты;
- упорный кашель и рвота;
- выраженная коагулопатия;
- заболевания, при которых противопоказана стимуляция блуждающего нерва;
- общее тяжелое состояние.

В литературе не описаны случаи осложнений от самой процедуры манометрии пищевода. Но при нарушении методики подготовки пациента, введения катетера или несоблюдении техники дезинфекции катетеров возможны:

- травма и/или кровотечение из полости носа или глотки;
- трахеальная интубация;
- травма и/или перфорация пищевода, желудка;
- бронхоспазм;
- заражение обследуемого вирусами гепатита, ВИЧ-инфекцией при нарушении техники обработки катетеров и др.

На результатах исследования существенно отражается реакция пациента на саму процедуру. Скорректировать данное обстоятельство помогут правильная подготовка больного, имеющая целью создание у него адекватного психического настроя, а также стандартные условия для проведения манипуляции.

За 48 ч до начала исследования, если позволяет состояние пациента, отменяют препараты, влияющие на двигательную функцию пищевода, такие как нитраты, блокаторы кальциевых каналов, прокинетики, антихолинэргические, седативные препараты, а также ингибиторы протонной помпы и H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов. При необходимости следует промыть пищевод через желудочный зонд. За 12 ч до проведения процедуры пациент не должен принимать пищу, курить. Прием жидкостей запрещается за 3–4 ч до исследования.

Таблица 1
Манометрические характеристики двигательной активности ВПС, тела пищевода и НПС в норме (количество исследуемых глотков: 10)

Показатели исследования НПС			
Параметр	Норма		
Давление покоя среднее, мм рт. ст.	10–25		
Длительность расслабления НПС, с	5–9		
Расслабление НПС, %	>90		
Остаточное давление, мм рт. ст.	<8		
Расположение НПС, см	43–48		
Показатели моторики пищевода			
Точка записи	Амплитуда, мм рт. ст.	Длительность, с	Скорость, см/с
18 см выше НПС	15–30	3–6	–
13 см	20–40	3–7	–
8 см	15–45	4–8	–
3 см	20–35	4–8	–
средняя 8/3	20–40	4–8	–
Проксимальный отдел	–	–	3<N<8
Дистальный отдел	–	–	3<N<8
Показатели моторики ВПС			
Параметр	Норма		
Давление покоя среднее, мм рт. ст.	35–45		
Длительность расслабления ВПС, с	1,00–2,32		
Расслабление ВПС, %	70–95		

В зависимости от способа регистрации сокращений мышечной стенки пищевода приборы, применяемые для манометрии, разделяются на две группы. В первом случае сокращения посредством столба воздуха (баллонный метод) или жидкости (метод «открытых катетеров») непосредственно обрабатываются регистрирующим прибором, в другом – эзофагеальная двигательная активность сначала воспринимается специ-

альными датчиками (передатчиками, расположенными внутри так называемого твердотельного катетера), а затем регистрируется записывающим устройством.

Катетер вводят трансназально в положении пациента сидя. Перед введением в качестве местной анестезии при необходимости можно орошать полость носа спреем лидокаина. Анестезия глотки не рекомендуется, так как она затрудняет введе-



Рис. 1. А – манометрия пищевода высокой разрешающей способности, Б – объемная 3D манометрия. Данные клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

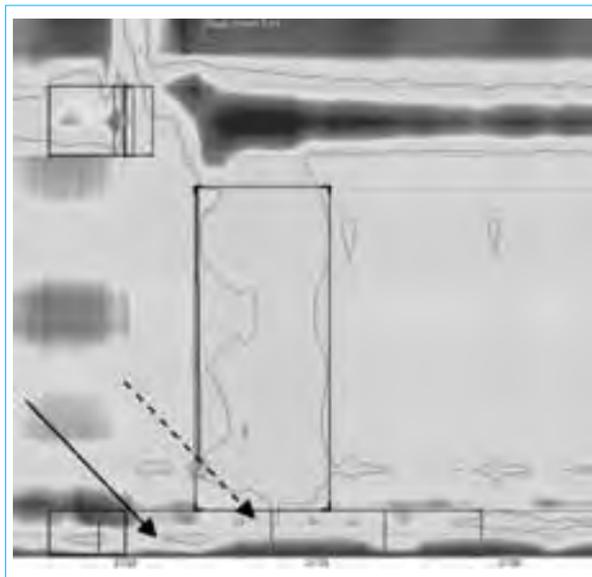


Рис. 2. «Подтягивание» НПС и укорочение грудного отдела пищевода у пациента с ахалазией кардии (сплошная стрелка – истинное расположение НПС, пунктирная – подтягивание НПС). Данные клинические пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ние зонда вследствие подавления глоточного и кашлевого рефлексов, а заглатывание лекарства изменяет моторику верхних отделов пищевода. Для облегчения введения катетера рекомендуется смочить его водой. Исследование проводится в положении больного лежа на спине, делается 10 глотков болюса по 5 мл каждый. В ходе процедуры пациенту следует по возможности воздержаться от глотков слюны («сухих» глотков), разговоров, покашливания. Манометрия баллонным методом или методом «открытых катетеров» проводится в положении лежа, а применение твердотельного катетера дает возможность больному менять положение тела.

При выполнении исследования 4- или 8-канальным водно-перфузионным катетером (так называемая «conventional manometry», прибор «Гастроскан-Д» производства Исток-Система) анализируются показатели двигательной активности ВПС, грудного отдела пищевода и НПС, норма которых представлена в табл. 1 [5].

Современным высокотехнологичным методом исследования двигательной функции пищевода, применяемым в ведущих исследовательских центрах, является манометрия высокой разрешающей способности (*high resolution manometry*, HRM) и объемная 3D манометрия (рис. 1). Этот метод позволяет, используя многоканальный зонд (датчики располагаются на расстоянии 1 см друг от друга), получать количественные показатели совокупной перистальтической активности, дав-

ления в сфинктерах пищевода, тонуса стенки органа, а также с помощью многоцветного объемного изображения видеть продвижение по нему перистальтической волны.

Манометрия высокого разрешения имеет ряд преимуществ по сравнению с манометрией, выполненной 4- или 8-канальным водно-перфузионным катетером. При расположении датчиков давления на расстоянии 5 см друг от друга большие участки перистальтической волны грудного отдела пищевода «выпадают» из анализа. Например, у больных с ахалазией кардии «подтягивание» НПС и укорочение дистального отдела пищевода часто принимают за истинное, хоть и недостаточное, расслабление сфинктера («псевдорелаксация»). Использование многоканальных катетеров при манометрии высокой разрешающей способности дает возможность избежать подобных ошибок (рис. 2).

Применение этого метода исследования позволило выделить три типа ахалазии кардии, что дает возможность более точно прогнозировать эффективность лечения методом пневмокардиодилатации. Выделение трёх типов основано на различиях в перистальтической активности грудного отдела пищевода. I тип ахалазии кардии характеризуется отсутствием сокращений грудного отдела пищевода, при II типе имеются неперистальтические сокращения с нормальной амплитудой, а при III типе – выраженная гипермоторная дискинезия.

Наилучшие результаты при пневмокардиодилатации достигаются у пациентов со II типом ахалазии. Отсутствие перистальтики или выраженная гипермоторная дискинезия грудного отдела пищевода могут рассматриваться в качестве прогностических критериев большого процента рецидива ахалазии кардии после кардиодилатации.

При анализе результатов, полученных методом манометрии высокого разрешения следует учитывать Чикагскую классификацию нарушений моторики пищевода, созданную в 2008 г. (последний пересмотр в Асконе в 2011 г.) – табл. 2 [11].

Однако Чикагская классификация используется только в отношении первичных расстройств моторики пищевода, она не предназначена, например, для анализа его поражений при системных заболеваниях (системная склеродермия), постоперационных состояниях (миотомия НПС при ахалазии кардии, состояние после фундопликации) [16]. Классификация не отражает наличие у пациента ГПОД, увеличение числа *пребывающих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера* (ПРНПС) выше физиологической нормы, укорочение пищевода у больных с ахалазией кардии, расстройство двигательной активности ВПС и другие состояния.

При выполнении пациенту манометрии высокого разрешения 22-канальным водно-перфу-

Таблица 2

Чикагская классификация нарушений моторики пищевода

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

Таблица 3

Манометрия высокого разрешения с использованием 22-канального катетера

Протокол исследования НПС (средние значения)	
Параметры	НПС норма
Давление покоя (<i>resting pressure</i>)	10–35 мм рт. ст.
Суммарное давление расслабления (IRP4, <i>integrated relaxation pressure</i>)	<15 мм рт. ст.
Протокол исследования ВПС (средние значения)	
Параметры	ВПС норма
Минимальное остаточное давление (<i>minimum relaxation pressure</i>)	2–9 мм рт. ст.
Время раскрытия ВПС (<i>median relaxation interval</i>)	0,35–0,47 с
Давление покоя ВПС (<i>resting pressure</i>)	46–81 мм рт. ст.
Протокол исследования грудного отдела пищевода (средние значения)	
Показатель	Норма
Время сокращения проксимального сегмента (DL, <i>distal latency</i>)	>4,5 с
Длина переходной зоны (TZ-break)	2–5 см
Скорость распространения перистальтической волны (CFV, <i>contractile front velocity</i>)	<9 см/с
Интенсивность сокращения дистального сегмента (DCI, <i>distal contractile integral</i>)	<5000 мм рт. ст.·с·см

зионным или твердотельным катетерами (*high resolution manometry*, прибор «Solar GI» производства компании MMS, Нидерланды) анализируются показатели двигательной активности ВПС, грудного отдела пищевода и НПС, норма которых представлена в табл. 3 [10, 11].

Совместное выполнение манометрии высокого разрешения и импедансометрии позволяет провести дифференциальную диагностику типа отрыжки, выявить аэрофагию, что дает возможность индивидуализировать лечение. Умеренная гастральная отрыжка является физиологическим актом, осуществляющим удаление излишков воздуха из желудочно-кишечного тракта, а супрага-

стральная отрыжка – это выработанная поведенческая реакция пациента.

Гастральная отрыжка происходит во время ПРНПС, возникающего вследствие активации рецепторов стенки желудка при его перерастяжении воздухом. Супрагастральная отрыжка имеет два механизма формирования. Первый механизм включает в себя повышение давления диафрагмы, которое приводит к созданию отрицательного давления в грудной полости, раскрытию ВПС и затягиванию воздуха в пищевод с последующим моментальным ретроградным движением его в ротовую полость посредством одновременного сокращения стенок пищевода

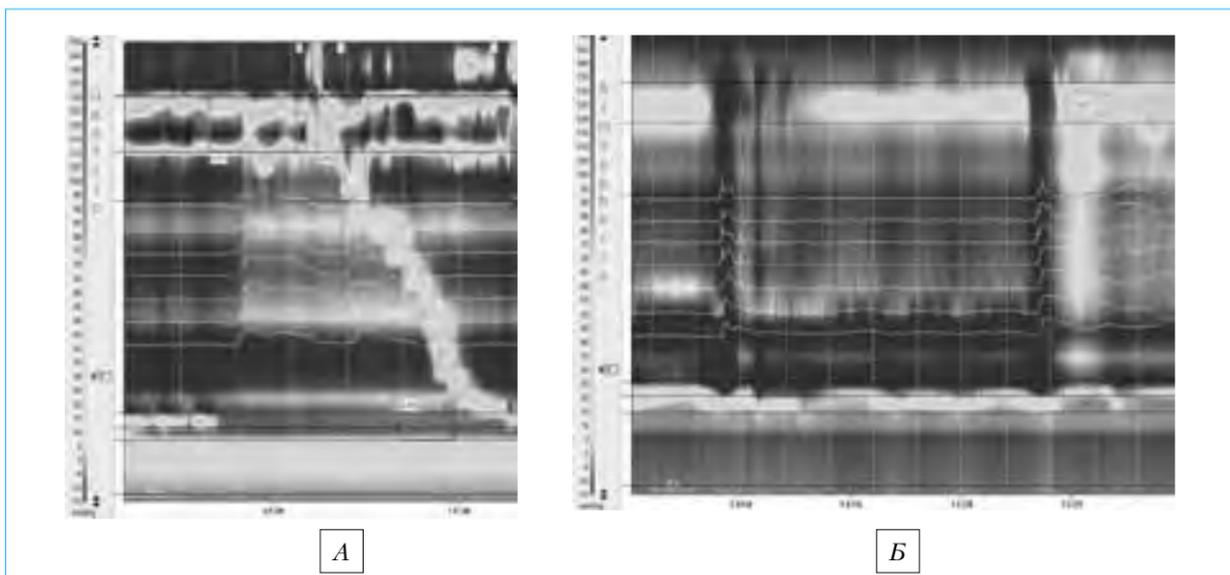


Рис. 3. Гастральная (А) и супрагастральная (Б) отрыжка. Данные клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Таблица 4

Методы изучения двигательной функции желудка

Исследуемый показатель	Метод
Опорожнение желудка	Сцинтиграфия Манометрия высокого разрешения Дыхательный тест с C^{13} октаноевой кислотой УЗИ
Аккомодация желудка	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография Баростат Магнитно-резонансная томография
Чувствительность желудка	Баростат Тензостат Тест насыщения водой
Миеоэлектрическая активность	Электрогастрография
Клинические симптомы	Опросники

(1-й тип). Второй механизм — повышение давления в глотке и заглатывание воздуха в пищевод с последующим моментальным ретроградным движением его в ротовую полость посредством одновременного сокращения стенок пищевода (2-й тип) — рис. 3.

Скорость опорожнения желудка зависит как от собственной мышечной активности органа, наличия сопутствующих заболеваний различных систем органов, так и от свойств принимаемой пищи. Имеет значение ее консистенция, объем, состав (процентное соотношение белков, жиров, углеводов). Для изучения двигательной функции желудка в зависимости от исследуемого показателя целесообразно применять ряд методик, представленных в табл. 4.

«Золотым стандартом» диагностики нарушений двигательной активности желудка является *сцинтиграфическое исследование*. Это неинвазивный метод, позволяющий оценить эвакуацию и твердой, и жидкой составляющей желудочного содержимого. Преимуществом метода является минимальная лучевая нагрузка на пациента. Однако процедура длительная (4 ч), проведение ее требует наличия дорогостоящей аппаратуры (гамма-камеры), специальной пробной еды, меченной изотопами [14].

Показания к проведению сцинтиграфии:

- упорная тошнота и/или рвота, диспептические симптомы;
- перед фундопликацией, колэктомией при инертной толстой кишке;

Таблица 5

Методы изучения двигательной функции толстой кишки и аноректальной области

Тест	Диагностические возможности	Клиническое значение
Дефекография	1. Визуализация акта дефекации 2. Измерение аноректального угла и его изменений во время дефекации, измерение опущения тазового дна	Диссинергия мышц тазового дна (ДМТД), ректоцеле, пролапс прямой кишки, инвагинация, функциональная обструкция выходного отверстия, мега-ректум
Время кишечного транзита с применением радиоактивных меток	Визуализация уровня нарушения транзита	Диагностика замедленного (запор) или ускоренного (диарея) кишечного транзита
Аноректальная манометрия (обычная и высоко-го разрешения)	1. Анальная функция (давление покоя, давление сжатия) 2. Ректальная функция (чувствительность, комплаенс) 3. Рефлексы — <i>ректоанальный ингибиторный рефлекс</i> (РАИР), кашлевой 4. Ректоанальная координация (натуживание, тест изгнания баллона)	ДМТД, чувствительность прямой кишки, податливость к растяжению, РАИР, кашлевой рефлекс (проведение нервного импульса по сакральной нервной дуге — нет при спинальной травме), давление покоя и сжатия <i>анального сфинктера</i> (АС), исключая болезнь Гиршпрунга
Тест изгнания баллона	Координация мышц тазового дна — оценка эвакуаторной функции кишки	ДМТД
Сфинктерная профилометрия	Определение тонуса <i>внутреннего анального сфинктера</i> (ВАС)	ДМТД
Манометрия толстой кишки твердотельным катетером	1. Изучение нарушений двигательной функции толстой кишки натошак 2. Определение тонуса кишечной стенки 3. Оценка стимулированной моторики толстой кишки в 1-ю и 2-ю фазы гастроколического рефлекса 4. Оценка двигательной активности толстой кишки на фоне проводимого медикаментозного и физиотерапевтического лечения	Выявление нейро- и миопатии толстой кишки
Периферическая электромиография	Выявление парадоксального повышения тонуса <i>наружного анального сфинктера</i> (НАС) и лобково-прямокишечной мышцы, снижения тонуса НАС	Гипертонус АС, ДМТД и др.; нисходящий промежуточный синдром, идиопатическое каловое недержание

— изучение показателей эвакуационной функции у больных сахарным диабетом;

— исследование моторики желудка при сочетании с нарушением двигательной функции других отделов пищеварительного тракта.

Современным методом оценки моторной активности антродуоденальной зоны, используемым в специализированных исследовательских центрах, является *манометрия высокого разрешения*. Этот метод позволяет оценить сократительную функцию пилорического отдела желудка, выявить нарушения антродуоденальной координации [9].

Дыхательный тест с C^{13} октаноевой кислотой — простой в выполнении физиологичный метод исследования, результаты которого коррелируют с данными сцинтиграфии. Он основан на измерении скорости опорожнения желудка от жидкости, оценивает его эвакуаторную способность. Однако достоверные результаты могут быть получены только у тех пациентов, у которых

не нарушены функции кишечника, печени, легких. Тест одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (США), в настоящее время активно стандартизируется.

Ультразвуковое исследование — один из наиболее физиологичных, неинвазивных методов исследования опорожнения желудка, однако его выполнение требует экспертных знаний для работы с изображениями и их интерпретации, в первую очередь меры опорожнения.

Метод *однофотонной эмиссионной компьютерной томографии* (ОФЭКТ) был разработан для измерения объемов желудка. Он позволяет получить количественные характеристики двигательной функции последнего. Серии получаемых с помощью ОФЭКТ изображений используются для измерения плоского сечения желудка после маркировки слизистой оболочки ^{99m}Tc -пертехнетатом. Метод хорошо стандартизирован [8].

Таблица 6

Показатели, характеризующие двигательную активность аноректальной области

Функция аноректальной области	Анализируемый показатель
Анальная функция	Давление покоя (ВАС) Давление сжатия (НАС)
Ректальная функция	Чувствительность Комплаенс (податливость к растяжению)
Рефлексы	РАИР Кашлевой Анальный (раздражение перианальной кожи)
Ректоанальная координация/дефекация	Натуживание Тест изгнания баллона

Магнитно-резонансная томография – неинвазивный метод исследования аккомодации желудка, основанный на компьютерном анализе волн перистальтики антрального отдела. Это дорогостоящий метод, требующий наличия сложного программного обеспечения в специализированных центрах.

Баростат редко применяется в клинической практике, так как это инвазивный метод исследования, не приятный для пациента и технически сложно выполнимый.

Методы, оценивающие чувствительность желудка, пока не стандартизированы и широко не применяются.

Миоэлектрическая активность желудка и тонкой кишки может быть проанализирована с использованием **электрогастроэнтерографии**, являющейся физиологичным неинвазивным методом. Запись показателей проводится с помощью электрогастроэнтерографа. Анализ электрогастроэнтерограмм базируется на характеристике амплитуды, частоты, ритма и формы биопотенциалов, снимаемых как с передней поверхности брюшной стенки, так и с конечностей. Оценивается преимущественно качественная характеристика моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. Наведение электропотенциалов с соседних органов затрудняет интерпретацию полученных сигналов. Применение метода возможно в специализированных центрах и требует высокой квалификации врача.

Для изучения двигательной функции толстой кишки и аноректальной области в клинической практике наиболее часто используется следующий ряд исследований (табл. 5) [14].

Современным методом оценки моторной активности аноректальной области, используемым в специализированных исследовательских центрах, является **аноректальная манометрия высокого разрешения**. Этот метод позволяет оценить запирательную функцию сфинктерного аппарата прямой кишки, кишечный компонент держания кала [13].

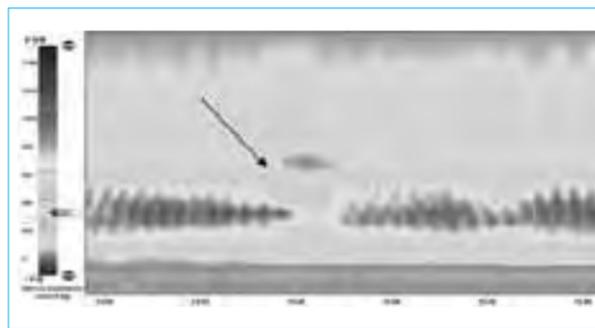


Рис. 4. Преходящее расслабление АС (отмечено черной стрелкой). Данные клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Проведение пациентам аноректальной манометрии позволяет получить объективное подтверждение диагноза **синдрома раздраженной кишки (СРК)** с преобладанием как запоров, так и диареи, **воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)**, исключить болезнь Гиршпрунга, выявить диссинергию мышц тазового дна, диагностировать нарушения моторики сфинктерного аппарата при анальных трещинах, свищах, геморрое. С помощью этого метода можно определить патогенетические механизмы анальной инконтиненции, послеоперационных осложнений (нарушения держания кала) и последствий травмы позвоночника.

Зонд с латексным баллончиком на конце вводится трансанально на глубину около 6–8 см, пациент находится в положении лежа на левом боку с согнутыми в коленях ногами. За несколько часов перед исследованием делают клизму с водой комнатной температуры. Использование слабительных средств для глубокого очищения кишечника не рекомендуется. Метод аноректальной манометрии дает возможность изучить ряд показателей, характеризующих двигательную активность запирательного аппарата прямой кишки, чувствительность и комплаенс ее стенки (табл. 6). Анализ изменений основных показателей позволяет верифицировать

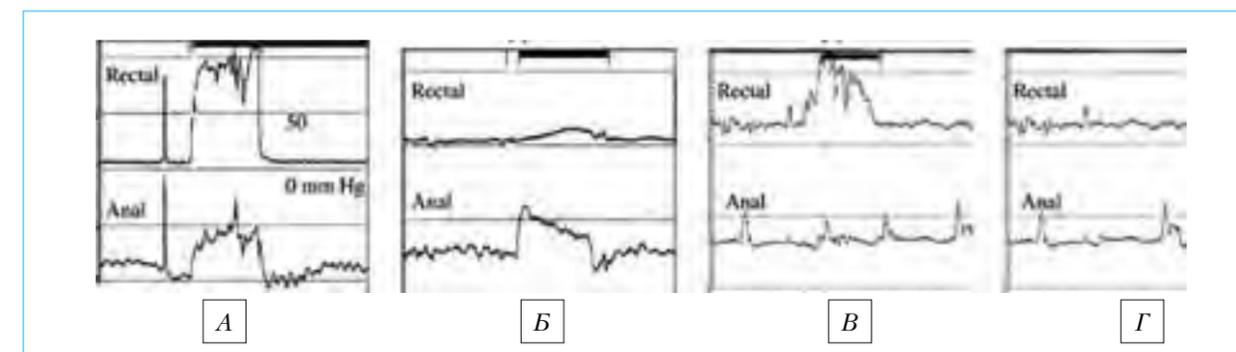


Рис. 5. Четыре типа диссинергии мышц тазового дна (по Rao, 2004): А – I тип ДМТД (повышение давления как в кишке, так и в сфинктере), Б – II тип ДМТД (отсутствие повышения давления в кишке, повышение давления в сфинктере), В – III тип ДМТД (повышение давления в кишке, отсутствие повышения давления в сфинктере), Г – IV тип ДМТД (отсутствие повышения давления как в кишке, так и в сфинктере).

нарушения двигательной функции запирательного аппарата кишки [15].

Давление покоя. Гипотонус АС может регистрироваться при травме крестцового отдела позвоночника, нарушении путей передачи по крестцовой рефлекторной дуге, поражении срамного нерва, периферической нейропатии. Гипертонус характерен у пациентов с анальной трещиной, свищем, геморроем, прокталгиями. **Преходящие расслабления АС (ПРАС)** являются вариантом нормы, однако частые ПРАС – фактор риска развития каломазания (рис. 4).

Давление сжатия. При снижении показателей возрастает риск развития инконтиненции.

Чувствительность. Это восприятие растяжения кишечной стенки – основа процесса удержания кала и дефекации.

Комплаенс. Отражает вместимость и растяжимость кишки, податливость ее стенки к растяжению баллоном. Снижается у больных ВЗК, при СРК, фиброзе, хронической ишемии тканей, лучевой болезни, травме позвоночника по типу синдрома нижнего мотонейрона. Повышается при мегаректум, травме позвоночника по типу синдрома верхнего мотонейрона.

РАИР. Отсутствие РАИР характерно при болезни Гиршпрунга, мегаректум. В 50% случаев угасает после наложения илеоанальных или колоанальных анастомозов. Ослаблен у большинства пациентов, страдающих запорами, склеродермией, висцеральной нейропатией, усилен – при инконтиненции.

Список литературы

1. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Сальман М.М. Болезни пищевода. – М.: Медицина, 1971. – 407 с.
1. Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Salman M.M. Disease of the esophagus. – М.: Medicine, 1971. – 407 p.

Кашлевой рефлекс. Отсутствует при травмах позвоночника.

Натуживание. Тест на натуживание выявляет диссинергию мышц тазового дна. Отсутствие расслабления пуборектальной мышцы или ее парадоксальное напряжение, отсутствие повышения давления в прямой кишке определяют наличие одного из типов ДМТД (рис. 5).

Тест изгнания баллона. В настоящее время не существует однозначной оценки теста изгнания баллона. Многие пациенты с ДМТД могут успешно изгнать баллон, однако 20% здоровых добровольцев не в состоянии его эвакуировать. Этот тест требует дальнейшей стандартизации.

Аноректальная манометрия является одним из ведущих методов диагностики функциональных нарушений аноректальной области и существенно повышает возможность правильной постановки диагноза в совокупности с результатами других методов исследования.

Заключение

Клиницисты в настоящее время имеют широкие возможности изучения как качественных, так и количественных показателей двигательной функции желудочно-кишечного тракта. Клиническое значение таких исследований постоянно возрастает и умение диагностировать нарушения перистальтической активности по клиническим симптомам может и должно быть дополнено современными методами регистрации двигательной активности пищевода, желудка и кишечника.

2. Гребенев А.Л. Клиническое значение исследований двигательной функции пищевода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1964. – 23 с.
2. Grebenev A.L. Clinical value of studies of esophageal motor function Author's abstract. MD degree thesis. – М., 1964. – 23 p.

3. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 2. – С. 13–19.
3. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Evolution of concept of esophageal motor function disorders in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2010. – Vol. 20, N 2. – P. 13–19.
4. *Панцырев М.Ю., Климинский И.В., Черныкевич С.А.* Ионноманометрическое исследование пищеводно-желудочного перехода: Методические рекомендации. – М., 1976. – 37с.
4. *Pantsyrev M.Yu., Kliminsky I.V., Chernyakevich S.A.* Ion-manometric study of gastroesophageal junction: Guidelines. – M., 1976. – 37 c.
5. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Методика изучения двигательной функции пищевода: Пособие для последипломного образования / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Медпрактика-М, 2011. – 34 п.
5. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Technique of esophageal motor function investigation: Manual for postgraduate education / ed. V.T. Ivashkin. – M.: Medpraktika-M, 2011. – 34 p.
6. *Фоменко О.Ю., Подмаренкова Л.Ф., Титов А.Ю.* и др. Алгоритм исследования нарушений запирающего аппарата прямой кишки при функциональной недостаточности анального сфинктера // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 62–68.
6. *Fomenko O.Yu., Podmarenkova L.F., Titov A.Yu.* et al. Algorithm of investigation of disorders of obturative device of the rectum at functional incompetence of anal sphincter // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2009. – Vol. 19, N 4. – P. 62–68.
7. *Черныкевич С.А.* Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и при патологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 18, № 2. – С. 33–39.
7. *Chernyakevich S.A.* Motor function of the upper parts of gut in normal state and at pathology // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. – 1998. – Vol. 18, N 2. – P. 33–39.
8. *Bouras E.P.* et al. SPECT imaging of the stomach: comparison with barostat // Gut. – 2002. – Vol. 51. – P. 781–786.
9. *Desipio J.* et al. High-resolution solid-state manometry of the antropyloroduodenal region // Neurogastroenterol. Motil. – 2007. – Vol. 19. – P. 188–195.
10. *Ghosh S.K., Pandolfino J.E., Zhang Q.* et al. Deglutitive upper esophageal sphincter relaxation: a study of 75 volunteer subjects using solid-state high-resolution manometry // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2006. – Vol. 291 (3). – P. 525–531.
11. *Kahrilas P.J., Ghosh S.K., Pandolfino J.E.* Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago classification // J. Clin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 42. – P. 627–635.
12. *Satish S.C. Rao, Kalyani Meduri.* Research Fellow. What is necessary to diagnose constipation? // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 25. – P. 127–140.
13. *Scott S.M., Gladman M.A.* Manometric, sensorimotor, and neurophysiologic evaluation of anorectal function // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 37 (3). – P. 511–538.
14. *Simonian H.P.* et al. Simultaneous assessment of gastric accommodation and emptying: Studies with liquid and solid meals // J. Nucl. Med. – 2004. – Vol. 45 (7). – P. 1155–1160.
15. *Sun W.M., Rao S.S.* Manometric assessment of anorectal function // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2001. – Vol. 30 (1). – P. 15–32.
16. *Yu Tien Wang, Etsuro Yazaki, Daniel Sifrim.* High-resolution manometry: Esophageal disorders not addressed by the «Chicago classification» // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2012. – Vol. 18 (4). – P. 365–372.

Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.О. Кайбышева¹, Ю.А. Кучерявый², А.С. Трухманов¹, О.А. Сторонова¹, М.Ю. Коньков¹, И.В. Маев², В.Т. Ивашкин¹

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

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

Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for diagnostics of gastroesophageal reflux disease

V.O. Kaybysheva¹, Yu.A. Kucheryavy², A.S. Trukhmanov¹, O.A. Storonova¹, M.Yu. Konkov¹, I.V. Mayev², V.T. Ivashkin¹

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

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Кайбышева Валерия Олеговна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: valeriakai@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Kaybysheva Valeriya O – post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: valeriakai@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: proped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Kucheryavy Yury A – MD, senior lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: proped@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20/1.

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

Trukhmanov Alexander S – MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: gastro@orc.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Цель исследования. Определение чувствительности и специфичности использования опросника GerdQ для диагностики *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) в условиях работы терапевта первичного звена в Российской Федерации.

Материал и методы. Проведено анкетирование опросником GerdQ 145 пациентов с жалобами со стороны верхних отделов пищеварительного тракта, которым еще до включения в исследование в связи с основным заболеванием было назначено проведение *эзофагогастроуденоскопии* (ЭГДС) и 24-часовой внутрипищеводной pH-метрии. После заполнения опросника все больные осматривались гастроэнтерологом с установлением предварительного диагноза (ГЭРБ или другое заболевание). В течение последующих 2 нед пациентам проводились ЭГДС, 24-часовая pH-метрия и уточнение диагноза. По окончании исследования данные, полученные после заполнения опросников, и результаты объективного обследования гастроэнтерологом, были сопоставлены с результатами инструментальных методов диагностики ГЭРБ. Статистический анализ проведен при помощи пакета прикладных программ IBM® SPSS® Statistics.

Результаты. Чувствительность опросника GerdQ составляет 65,4% (87 из 133 пациентов), специфичность – 91,7% (11 из 12 пациентов).

Заключение. Высокая чувствительность и специфичность опросника GerdQ поможет терапевтам и другим специалистам на этапе первичного звена в установлении диагноза ГЭРБ, выборе тактики обследования и лечения пациентов с жалобами со стороны верхних отделов пищеварительного тракта.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, опросник GerdQ.

Aim of investigation. Assessment of sensitivity and specificity of the questionnaire GerdQ for diagnostics of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) in everyday practice of primary healthcare level physician in the Russian Federation.

Material and methods. Survey by GerdQ questionnaire included 145 patients with symptoms related to upper parts of the gut, who were recommended due to main disease to undergo *esophagogastroduodenoscopy* (EGDS) and 24-hour intraesophageal pH-metry prior to enrollment to this investigation. After filling the questionnaire all patients were examined by gastroenterologist to establish preliminary diagnosis (GERD or other disease). During the subsequent 2 wks patients underwent EGDS, 24-hour pH-metry and diagnosis was specified. Upon termination of the study the data received after filling of questionnaire and data of physical investigation by gastroenterologist have been compared to results of instrumental methods of GERD diagnostics. Statistical analysis was carried out by application software packs IBM® SPSS® Statistics.

Results. Sensitivity of GerdQ questionnaire was 65,4% (87 of 133 patients), specificity – 91,7% (11 of 12 patients).

Conclusion. High sensitivity and specificity of GerdQ questionnaire will help physicians and other experts at primary healthcare level to establish diagnosis of GERD, to choose adequate approach at investigation and treatment of patients with symptoms related to upper parts of the gut.

Key words: gastroesophageal reflux disease, GerdQ questionnaire.

За последние десятилетия *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ) стала одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Изжога, основной симптом ГЭРБ, беспокоит 61,7% мужчин и 63,6% женщин в Новосибирске (10,3% и 15,1% часто или постоянно), 46% жителей Санкт-Петербурга, 46% населения Красноярска, 37% – Республики Тыва [1–3, 6].

Высокая стоимость и инвазивный характер инструментальных методов исследования (ЭГДС, pH-метрия), применяемых для диагностики ГЭРБ, не позволяет использовать их для рутинного обследования всех пациентов с изжогой, что снижает эффективность лечения, приводит у значительного числа больных к прогрессированию заболевания и развитию осложнений. В частности, прогрессирование болезни ведет к появлению эрозий, язв и таких осложнений, как пептическая стриктура пищевода и кровотечения, пищевод Баррета, который может быть фактором риска развития аденокарциномы [5].

В то же время часто сами симптомы ГЭРБ при отсутствии значительных изменений слизистой

пищевода приводят к выраженному снижению качества жизни пациентов с изжогой. Изжога значительно ограничивает повседневную деятельность людей и эффективность их труда, негативно влияет на многие другие аспекты повседневной жизни, такие как спорт, туризм, домашнее и приусадебное хозяйство, общение с детьми и сексуальную активность [8, 11, 13, 14].

Перечисленные факты привели к постепенному пересмотру взглядов на проблему ГЭРБ, что реализовалось в принятии нового определения ГЭРБ на Монреальском консенсусе в 2006 г., в основу которого были положены симптомы, испытываемые пациентами, а не данные инструментальных исследований. Кроме того, экспертами Монреальского соглашения было признано возможным устанавливать диагноз ГЭРБ и назначать антисекреторную терапию без результатов дополнительных исследований, основываясь только на характерных клинических симптомах ГЭРБ (пищеводных и внепищеводных). Вопрос же о необходимости применения дополнительных методов обследования (ЭГДС, pH метрия) рекомендовано решать в зависимости от выра-

женности жалоб и наличия симптомов «тревоги» [9, 16].

В повседневной клинической практике встречаются различные варианты течения ГЭРБ, начиная от больных с редко возникающими жалобами и заканчивая пациентами с выраженными и регулярно рецидивирующими симптомами.

Согласно рекомендациям Монреальского консенсуса [9, 16], врач первичного звена уже при первом контакте с пациентом, базируясь, в первую очередь, на интенсивности и частоте симптомов ГЭРБ (учитываются пищеводные и внепищеводные симптомы), должен выделить больных с умеренным и тяжелым течением заболевания. В дальнейшем пациенты с частыми и выраженными симптомами или с подозрением на осложненное течение должны быть подвергнуты более тщательному дорогостоящему обследованию и длительному лечению под наблюдением гастроэнтеролога. В свою очередь, пациентам со спорадическими слабо выраженными жалобами возможно назначение пробного лечения *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) уже на стадии первичного обращения, без применения дополнительных инструментальных методов диагностики.

Однако такой подход таит в себе определенные трудности, связанные с субъективной оценкой жалоб как пациентом, так и врачом. Например, больные с тяжелыми эрозивно-язвенными поражениями, метаплазией и дисплазией слизистой пищевода могут почти не иметь клинических симптомов, тогда как в других случаях обилие самых разнообразных жалоб, активно предъявляемых пациентом, не сопровождается эндоскопическими изменениями слизистой оболочки (так называемая неэрозивная рефлюксная болезнь).

Значительная доля больных ГЭРБ не придает значения периодически возникающей изжоге, не обращается к врачу, не знает о возможности развития осложнений и не считает необходимым сообщать об имеющихся симптомах, расценивая их как незначительные, занимаясь самолечением доступными безрецептурными препаратами [14, 15].

С другой стороны, учитывая многообразие клинических проявлений ГЭРБ и неоднозначность выраженности ее симптомов, врач первичного звена, основываясь только на жалобах пациента, может неверно интерпретировать тяжесть заболевания, допуская диагностические ошибки [1, 2, 4, 14]. Этому способствуют частое сочетание классических проявлений ГЭРБ с симптомами функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, слабая корреляция с эндоскопическими изменениями и разная оценка выраженности клинических симптомов в зависимости от особенностей личности пациента.

Перечисленные обстоятельства привели к необходимости создания объективной и точной диагно-

стической методики, а именно анкеты-опросника, которая уже на начальном этапе, при первом обращении пациента, давала бы возможность врачу общей практики определить тактику дальнейшего обследования и лечения.

Необходимо отметить, что и ранее для объективизации оценки симптомов ГЭРБ создавались различные опросники, многие из которых были информативны и полезны, но применялись в основном в научных целях, так как были достаточно громоздки и неудобны для использования в условиях клиники [11]. Для рутинной практики наиболее целесообразно применять короткие опросники. К таким относится GerdQ – новый международный стандартизованный опросник, который состоит всего из 6 вопросов, самостоятельно заполняется пациентом, удобен для интерпретации лечащим врачом.

Опросник GerdQ был создан по типу трех других статистически обоснованных опросников, применявшихся до этого для диагностики ГЭРБ – Reflux Disease Questionnaire (RDQ), Gastrointestinal Symptoms rating Scale (GSRS), Gastroesophageal reflux disease Impact Scale (GIS) [9, 10, 12].

Информация, формирующая суть анкеты, была собрана на основании результатов большого международного (Германия, Швеция, Канада, Дания, Норвегия и Великобритания) исследования DIAMOND, включавшего 308 пациентов (143 мужчины и 165 женщин), впервые обратившихся к врачу с симптомами заболеваний верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Целью исследования являлось создание опросника и доказательство его диагностической ценности путем сравнения с результатами инструментальных исследований (ЭГДС, pH-метрия).

В исследовании участвовали 73 семейных врача и 22 гастроэнтеролога, которые на основании объективного обследования пациента должны были сделать предварительное заключение о наличии или отсутствии ГЭРБ, а затем подтвердить диагноз при помощи инструментальных методов исследования. Диагноз ГЭРБ устанавливали в случае, если у пациента обнаруживался хотя бы один из следующих признаков заболевания: снижение pH в пищеводе <4 более 5% всего времени pH-мониторирования; эндоскопические изменения слизистой оболочки пищевода, соответствующие Лос-Анджелесской классификации (A–D); положительный тест с ИПП.

Все участники исследования самостоятельно заполняли ранее упомянутые анкеты – RDQ, GSRS и GIS [4, 9]. При прохождении тестирования пациентам было предложено выбрать из данных опросников те вопросы, которые наиболее точно отражали характер предъявляемых ими жалоб. Таким образом была выбрана комбинация из 6 вопросов, которая при сравнении с данны-

ми инструментальных исследований демонстрировала наибольшую диагностическую точность [10]. В результате была создана анкета-опросник GerdQ (рис. 1) для самостоятельной оценки пациентом выраженности симптомов ГЭРБ, включающая 3 группы вопросов – по 2 вопроса в каждой.

Группа А – вопросы (заимствованные из опросника RDQ) о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза «ГЭРБ»:

- изжога и регургитация (характеристики ГЭРБ по Монреальскому определению).

Группа В – вопросы (из опросников RDQ и GSRS) о симптомах, частое появление которых ставит диагноз «ГЭРБ» под сомнение:

- тошнота и боль в эпигастрии.

Группа С – вопросы (из опросника GIS) о влиянии заболевания на качество жизни (свидетельствуют в пользу ГЭРБ):

- нарушение сна и прием дополнительных медикаментов в связи с имеющимися симптомами ГЭРБ.

Наиболее воспроизводимыми в памяти (по мнению опрошиваемых) были признаны события прошедшей недели, в связи с чем оцениваемый в опроснике период составил 7 дней, предшествующих опросу. В качестве клинического критерия

опросника GerdQ была выбрана частота симптомов, а не тяжесть, что являлось более понятным для описания.

Градации частоты разделена на 4 пункта: отсутствие симптомов, возникновение их 1 день в неделю, 2–3 дня и 4–7 дней в неделю (критерий был заимствован из RDQ-шкалы). Ключевым пунктом является точка 2–3 дня, что соответствует Монреальскому определению, согласно которому симптомы, возникающие 2 и более раз в неделю, значимы для пациентов, а сохранение симптомов с такой частотой на фоне лечения свидетельствует о неэффективности проводимой терапии [4, 9, 10].

Анализ результатов анкеты проводится по сумме баллов: каждый из 6 пунктов сформированной шкалы оценивается от 0 до 3 баллов, максимально возможная сумма баллов по шкале GerdQ составляет 18. Диагноз «ГЭРБ» устанавливается при общей сумме баллов ≥ 8 .

Отдельно оценивается сумма баллов по группе С (расстройства сна и необходимость приема дополнительных медикаментов в связи с симптомами ГЭРБ), с помощью которой возможно проследить влияние ГЭРБ на качество жизни пациентов и динамику самочувствия в процессе лечения: при сумме баллов менее 3 диагностиру-

ется умеренная ГЭРБ, при сумме более 3 баллов – выраженная ГЭРБ. На основании общего балла и балла по группе С лечащий врач уточняет диагноз и рекомендации для пациента.

Согласно результатам исследования DIAMOND выраженность симптомов ГЭРБ не является прогностическим фактором развития эрозий. Однако при комбинировании общего балла симптомов (группы А и В) и общего балла влияния ГЭРБ на качество жизни (группа С) возможно оценить вероятность развития эрозий.

Оценка вероятности эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода у анкетированного пациента проводится следующим образом: при сумме баллов от 8 до 10 эрозии будут обнаружены в 48,5% случаев, от 11 до 18 баллов – в 60,7%.

Кроме того, с помощью оценки таких пунктов, как частота изжоги и регургитации (группа А), расстройства сна и необходимость приема дополнительных медикаментов в процессе лечения (группа С) показана возможность опросника GerdQ отражать эффективность проводимой терапии. Эффективным признается лечение в случае наличия изжоги, регургитации или расстройств сна не более чем 1 раз в неделю. Если ответы по данным вопросам включают 2 и более дня в неделю рекомендуется пересмотреть тактику лечения (увеличить продолжительность медикаментозной терапии, повысить дозу препаратов, назначить более эффективные лекарственные средства).

Оценка точности и эффективности нового опросника в диагностике ГЭРБ проводилась путем сопоставления результатов анкетирования с результатами врачебного осмотра и данными инструментальных исследований (эндоскопия, рН-метрия). Использовались следующие критерии:

- чувствительность опросника GerdQ – процент выявления ГЭРБ с его помощью (общий балл ≥ 8) среди пациентов, у которых ГЭРБ подтверждена инструментальными данными (эзофагит при ЭГДС и/или рН <4 в течение 5% времени рН-мониторинга и более, положительный тест с ИПП);

- специфичность опросника GerdQ – процент отсутствия ГЭРБ (общий балл <8) среди пациентов, у которых на основании инструментального обследования диагноз ГЭРБ был исключен.

Исследование DIAMOND показало, что чувствительность применения GerdQ составляет 65%, а специфичность – 71%, что сопоставимо с данными, полученными при диагностике ГЭРБ гастроэнтерологом – 67 и 70% соответственно [12].

Таким образом, по результатам исследования были сделаны следующие выводы: опросник GerdQ может использоваться в качестве точного инструмента для диагностики ГЭРБ, с его помощью

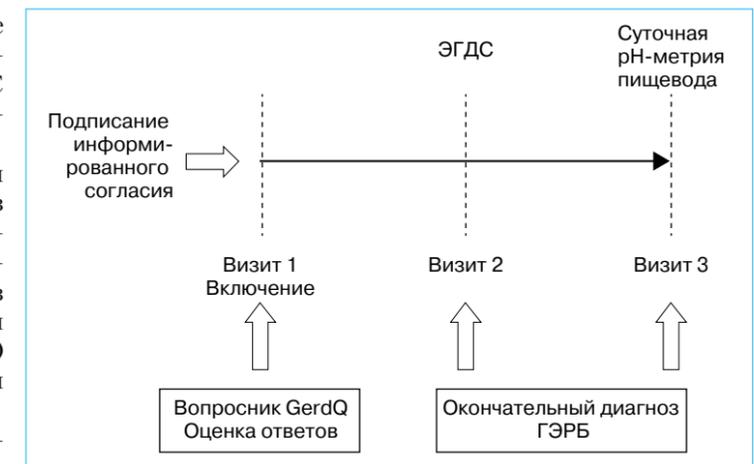


Рис. 2. Дизайн исследования по применению опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в российской практике

можно не только определять влияние болезни на качество жизни пациентов, но и оценивать эффективность проводимой терапии. Он может быть рекомендован врачам первичного звена для наблюдения за динамикой заболевания без применения инструментальных методов обследования [10, 12].

В нашей стране в 2012 г. было проведено «Наблюдательное неинтервенционное исследование по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в российской практике». Целями исследования являлись: определение чувствительности и специфичности использования опросника для диагностики ГЭРБ в условиях работы врача-терапевта первичного звена, оценка взаимосвязи между результатами опросника GerdQ и данными инструментальных исследований (ЭГДС, суточная рН-метрия), между результатами опросника GerdQ и клинической оценкой гастроэнтеролога.

Материал и методы исследования

Наблюдательное неинтервенционное исследование по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в российской практике проводилось в период с 06.02 по 20.06.2012 г. (ClinicalTrials.gov – NCT01489735). Его проведение одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол №11-11 от 15.12.2011).

В исследовании участвовало 145 больных обоего пола в возрасте 18 лет и старше, наблюдавшихся в отделениях терапевтического профиля в составе двух лечебно-диагностических центров.

После подписания информированного согласия пациенты самостоятельно заполняли опросник GerdQ, включающий вопросы о их самочувствии за последние 7 дней. Затем врачом-исследователем

Опросник для пациентов с симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта

Опросник GerdQ ПОДУМАЙТЕ О ВАШЕМ САМОЧУВСТВИИ ЗА ПРОШЕДШУЮ НЕДЕЛЮ...

При ответе на каждый вопрос выберите только один, наиболее подходящий вариант ответа

Пожалуйста, ответьте на нижеперечисленные вопросы. Эти ответы помогут Вашему врачу выбрать оптимальный вариант лечения, который быстро и эффективно вернет Вас к здоровой жизни.

1. Как часто Вы ощущали изжогу (жжение за грудиной)?

0 дней 1 день 2-3 дня 4-7 дней

2. Как часто Вы отмечали, что содержимое желудка (жидкость либо пища) снова попадает в глотку или полость рта (отрыжка)?

0 дней 1 день 2-3 дня 4-7 дней

3. Как часто Вы ощущали боль в центре верхней части живота?

0 дней 1 день 2-3 дня 4-7 дней

4. Как часто Вы ощущали тошноту?

0 дней 1 день 2-3 дня 4-7 дней

5. Как часто изжога и/или отрыжка мешали Вам хорошо выспаться ночью?

0 дней 1 день 2-3 дня 4-7 дней

6. Как часто по поводу изжоги и/или отрыжки Вы дополнительно принимали другие средства (раствор пищевой соды, Маалокс, Ренни, Альмагель, Фосфалюгель, Гастал, Ортанол, Гевискон), кроме рекомендованных лечащим врачом?

0 дней 1 день 2-3 дня 4-7 дней

Ф.И.О. _____ Дата _____

На обратной стороне приведены инструкции для расчета итогового количества баллов. При сложении баллов, полученных за каждый ответ, можно рассчитать итоговый балл

AstraZeneca

Опросник GerdQ РАСЧИТАЙТЕ ИТОГОВЫЙ БАЛЛ

Чтобы узнать итоговый балл, сложите баллы, полученные за каждый ответ

После заполнения всех полей, пожалуйста, передайте эту карточку Вашему лечащему врачу для получения комментариев по поводу итогового балла.

0 баллов 1 балл 2 балла 3 балла

Ответ 1 0 1 2-3 4-7 = _____ баллов

0 баллов 1 балл 2 балла 3 балла

Ответ 2 0 1 2-3 4-7 = _____ баллов

3 балла 2 балла 1 балл 0 баллов

Ответ 3 0 1 2-3 4-7 = _____ баллов

3 балла 2 балла 1 балл 0 баллов

Ответ 4 0 1 2-3 4-7 = _____ баллов

0 баллов 1 балл 2 балла 3 балла

Ответ 5 0 1 2-3 4-7 = _____ баллов

0 баллов 1 балл 2 балла 3 балла

Ответ 6 0 1 2-3 4-7 = _____ баллов

= _____ баллов

Итоговый балл GerdQ _____ баллов

Если итоговый балл GerdQ составляет 8 и выше, обратитесь, пожалуйста, к гастроэнтерологу*

* Более чем у 80% лиц, набравших 8 и более баллов по опроснику GerdQ, диагностируется ГЭРБ (Jones R., Jungbhard O., Dent J. et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 1030-1038)

GerdQ и AstraZeneca – зарегистрированные товарные знаки, принадлежащие группе компаний AstraZeneca. © AstraZeneca 2008

AstraZeneca

Рис. 1. Опросник GerdQ (с разрешения ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»)

лем производился подсчет баллов, диагноз ГЭРБ устанавливался при сумме баллов 8 и более. После заполнения опросника все пациенты осматривались гастроэнтерологом, который по итогам сбора жалоб и анамнеза устанавливал предварительный диагноз (ГЭРБ или другое заболевание). Следующий этап включал применение инструментальных методов – ЭГДС и суточной рН-метрии (для исключения эндоскопически-негативной формы ГЭРБ и уточнения диагноза ГЭРБ) – рис. 2.

Результаты ЭГДС оценивались по следующим показателям:

- наличие эзофагита (воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода, в том числе гиперемия и отек);
- наличие осложнений ГЭРБ – стриктуры и язвенные поражения пищевода, кровотечения из эрозий и язв, формирование пищевода Баррета;
- тяжесть ГЭРБ по Лос-Анджелесской классификации:

степень А – поражение слизистой оболочки в пределах ее складок, при этом размер каждого участка поражения не превышает 5 мм;

степень В – размер, по крайней мере, одного участка поражения превышает 5 мм; поражение в пределах одной складки, но не соединяет две складки;

степень С – участки поражения соединены между вершинами двух или более складок, но в процесс вовлечено менее 75% окружности пищевода;

степень D – участки поражения охватывают не менее 75% окружности пищевода.

Результаты суточной рН-метрии оценивались по следующим параметрам:

- общее время (%), в течение которого рН в пищеводе принимает значения <4;
- общее число эпизодов на протяжении суток с рН в пищеводе <4;
- число эпизодов со значением рН <4 длительностью более 5 мин каждый;
- длительность наиболее продолжительного эпизода, во время которого рН в пищеводе <4.

Диагноз ГЭРБ устанавливался при снижении рН <4 в течение более 5% всего времени записи.

По окончании исследования результаты заполнения опросников пациентами и данные объективного обследования гастроэнтерологом были сопоставлены с результатами инструментальных методов диагностики ГЭРБ.

Статистический анализ проведен при помощи пакета прикладных программ IBM® SPSS® Statistics.

Основные оцениваемые параметры:

- чувствительность опросника GerdQ, т. е. процент выявления ГЭРБ с его помощью (общий балл ≥8) среди пациентов, у которых заболевание было подтверждено инструментальными методами;

- специфичность опросника GerdQ, т. е. процент отсутствия ГЭРБ (общий балл <8) среди пациентов, у которых на основании инструментального обследования диагноз был исключен.

Второстепенные оцениваемые параметры:

- частота диагностики ГЭРБ инструментальными методами (ЭГДС, рН-метрия) среди обследуемых пациентов;
- частота выявления ГЭРБ по результатам опросника GerdQ, что соответствует доле (%) пациентов с общим баллом по опроснику ≥8;
- частота выявления патологических изменений при инструментальном обследовании (изменения эпителия пищевода при ЭГДС, отклонения в значениях рН при внутрипищеводной рН-метрии) в зависимости от значения общего балла по GerdQ;
- чувствительность диагностики ГЭРБ гастроэнтерологом, т. е. процент больных с верно установленным диагнозом до проведения инструментального обследования.

Результаты исследования и их обсуждение

Демографические и исходные клинические характеристики

Средний возраст пациентов составил 46±13 лет, в диапазоне от 19 до 85 лет. По половому признаку в выборке наблюдалось достаточно равномерное распределение – 70 (48,3%) мужчин и 75 (51,7%) женщин. Все женщины на момент включения в исследование не были беременны.

Масса тела обследуемых равнялась в среднем 75±14 кг (от 45 до 110), рост составлял 172±8 см (от 152 до 192), индекс массы тела – 25,26±4,03 кг/м² (от 16,82 до 37,56).

Все 145 пациентов были лицами европеоидной расы.

Пищеводные жалобы наблюдались со следующей частотой: дисфагия – у 2 пациентов (1,3%), боли в эпигастральной области – у 81 (52,6%), отрыжка – у 42 (27,3%), изжога – у 118 (76,6%), ощущение «кома» за грудиной или в горле – у 3 (1,9%), одинофагия – у 1 (0,6%), срыгивание – у 61 (39,0%).

Среди внепищеводных жалоб отмечались: кардиальный синдром – у 1 пациента (0,6%), оториноларингологический синдром – у 2 (1,2%), легочный синдром – у 3 (1,8%), стоматологический синдром не обнаружен.

Результаты диагностики ГЭРБ гастроэнтерологом

Все пациенты были осмотрены гастроэнтерологом и на основании жалоб и результатов осмотра был установлен диагноз ГЭРБ или другая нозология. Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1
Частота диагностики ГЭРБ гастроэнтерологом

Показатель	Количество пациентов	% от общего числа
Наличие ГЭРБ	122	84,1
Отсутствие	23	15,9
Всего ...	145	100,0

Таблица 2
Частота диагностики ГЭРБ у пациентов по опроснику GerdQ (8 и более баллов)

Показатель	Количество пациентов	% от общего числа
Наличие ГЭРБ	88	60,7
Отсутствие	57	39,3
Всего ...	145	100,0

Таблица 3
Осложнения ГЭРБ по данным ЭГДС

Показатель	Количество пациентов	% от общего числа
Наличие осложнений	50	34,5
Отсутствие	95	65,5
Всего ...	145	100,0

Таблица 4
Частота выявления эзофагита при проведении ЭГДС в зависимости от суммарного балла опросника GerdQ

Сумма баллов по опроснику	% больных ГЭРБ по данным ЭГДС
3–7	72,2
8–10	92,9
11–18	96,9

Вероятно, высокая частота врачебной диагностики ГЭРБ (у 122 пациентов из 145, 84,1%) была связана с гастроэнтерологической направленностью центров, в которых проводилось обследование, а также с высокой квалификацией специалистов.

Результаты оценки заполненного опросника GerdQ

Все больные самостоятельно заполнили опросник GerdQ. Количество баллов по результатам заполнения опросника составило от 1 до 18 (средний 8,31±3,01). У большинства пациентов (88 – 60,7%) по сумме баллов 8 и более была диагностирована ГЭРБ (табл. 2).

Результаты проведения эндоскопического исследования

По данным ЭГДС у большей части больных (127 – 87,6%) была диагностирована ГЭРБ.

Таблица 5
Частота выявления осложнений ГЭРБ при ЭГДС в зависимости от суммарного балла опросника GerdQ

Сумма баллов по опроснику	% больных с осложнениями ГЭРБ по данным ЭГДС
3–7	20,4
8–10	37,5
11–18	56,3

Таблица 6
Частота выявления патологической экспозиции кислоты при рН-метрии в зависимости от суммарного балла опросника GerdQ

Сумма баллов по опроснику	% больных ГЭРБ согласно рН-метрии
0–2	0
3–7	61,1
8–10	88,9
11–18	75

Осложнения (стриктуры и язвы пищевода, кровотечения из эрозий и язв, формирование пищевода Баррета) были обнаружены у 50 пациентов (34,5%) – табл. 3.

В ходе исследования установлена корреляция между суммой баллов опросника и результатами ЭГДС. Частота выявления ГЭРБ и наличия осложнений возрастает при увеличении общего балла GerdQ. Подсчет суммы баллов позволяет принять решение о необходимости проведения ЭГДС (табл. 4 и 5).

Результаты проведения рН-метрии

По данным суточной рН-метрии у 105 (72,4%) человек была диагностирована ГЭРБ, что определено связано с преобладанием пациентов гастроэнтерологического профиля в центрах, на базе которых проводилось исследование.

Зарегистрирована корреляция (табл. 6) между суммой баллов опросника и результатами внутрипищеводной рН-метрии. Процент больных с патологической экспозицией кислоты в пищеводе (более 4% времени исследования) возрастает при увеличении общего балла GerdQ.

Результаты диагностики ГЭРБ по данным инструментального обследования

Диагноз ГЭРБ на основании инструментальной диагностики (ЭГДС, рН-метрия) устанавливался в случаях, когда при проведении ЭГДС были выявлены признаки эзофагита или /и были обнаружены патологические рефлюксы при суточной рН-метрии. Согласно полученным данным у большинства обследованных (133 – 91,7%) была диагностирована ГЭРБ (табл. 7).

Таблица 7

Частота диагностики ГЭРБ у пациентов по результатам инструментального обследования

Показатель	Количество пациентов	% от общего числа
Отсутствие ГЭРБ	12	8,3
Наличие	133	91,7
Всего ...	145	100,0

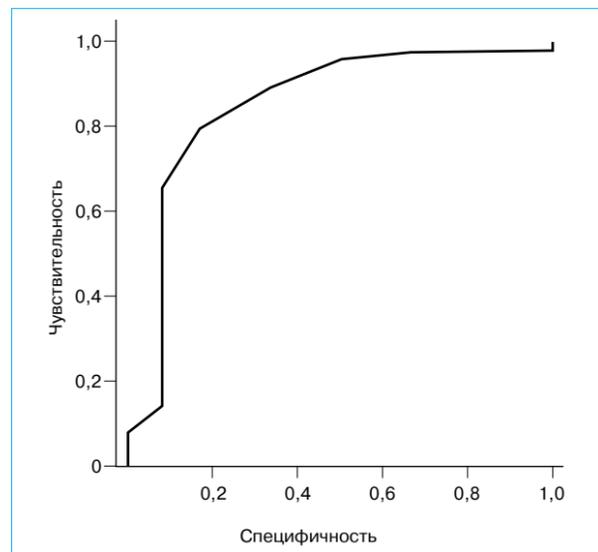


Рис. 3. Чувствительность и специфичность опросника GerdQ для диагностики ГЭРБ

Чувствительность и специфичность опросника GerdQ

При использовании опросника GerdQ ГЭРБ была диагностирована у 88 из 145 (60,7%) пациентов. В дальнейшем у 87 из них диагноз был подтвержден, а у 1 больного исключен инструментальными данными. Таким образом, доля пациентов с общим баллом по GerdQ ≥ 8 среди пациентов, у которых ГЭРБ была подтверждена при инструментальном обследовании (87 из 133) составила **65,4%**, что отражает **чувствительность** опросника.

Доля пациентов с общим баллом GerdQ < 8 среди тех, у кого ГЭРБ была исключена при инструментальном обследовании (12 человек), составила **91,7%** (11 человек), что соответствует **специфичности** опросника.

Статистический анализ показал, что переменные (диагностика ГЭРБ по опроснику GerdQ и инструментальными методами) имеют достаточно сильную взаимосвязь ($p < 0,001$, $\phi = 0,322$).

Для оценки точности и специфичности данных опросника GerdQ был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой (AUC) была равна 84,8% (95% доверительный интервал от 71,1 до 98,5%, $p < 0,001$). Данные ROC-анализа подтвердили высокую чувствительность и специфичность опросника

GerdQ для диагностики ГЭРБ. Чувствительность повышается при увеличении суммы баллов опросника. Специфичность после 7 баллов приближается к максимальной (рис. 3).

Чувствительность и специфичность диагностики ГЭРБ гастроэнтерологом

Гастроэнтеролог диагностировал ГЭРБ у 122 из 145 больных (84,1%). В дальнейшем у 121 из них диагноз был подтвержден инструментальными данными, а у одного пациента исключен.

Таким образом, доля пациентов с ГЭРБ по оценке гастроэнтеролога среди тех, у кого она была диагностирована инструментальными методами (133 человека), составляет **91,0%**, что является показателем **чувствительности** диагностики ГЭРБ специалистом.

При инструментальном обследовании диагноз ГЭРБ был исключен у 12 из 145 пациентов. У 11 из них до проведения инструментальной диагностики по заключению гастроэнтеролога ГЭРБ была исключена. Таким образом, **специфичность** ее диагностики специалистом составляет **91,7%**.

Столь значительная частота верной диагностики ГЭРБ обусловлена высокоспециализированной направленностью стационаров, в которых проводилось исследование.

Выводы по результатам исследования

Чувствительность опросника GerdQ, определенная как процент выявления ГЭРБ с его помощью (общий балл ≥ 8) у пациентов, у которых ГЭРБ была подтверждена инструментальными методами, составляет **65,4%** (87 из 133 больных).

Специфичность опросника GerdQ, определенная как процент отсутствия ГЭРБ (общий балл < 8) среди пациентов, у которых на основании инструментального обследования диагноз ГЭРБ был исключен, достигает **91,7%** (11 из 12 больных).

Чувствительность диагностики ГЭРБ гастроэнтерологом, определенная как процент установления им диагноза ГЭРБ среди лиц, у которых он был подтвержден с помощью инструментального обследования, составляет **91,0%** (121 из 133 пациентов).

Специфичность диагностики ГЭРБ гастроэнтерологом, определенная как процент больных, у которых этот диагноз был отклонен им до проведения инструментального обследования, среди пациентов, у кого ГЭРБ была исключена с помощью инструментального обследования, равнялась **91,7%** (11 из 12 человек).

Частота обнаружения ГЭРБ на основании инструментального обследования (ЭГДС, рН-метрии) у пациентов, наблюдающихся у гастроэнтерологов по поводу симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, составила **91,7%** (133 из 145 больных).

Частота диагностики ГЭРБ на основании заполненного опросника GerdQ (общий балл ≥ 8) у пациентов, наблюдающихся у гастроэнтерологов по поводу симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, составила **60,7%** (88 из 145 обследованных).

Эзофагит при проведении ЭГДС выявлялся с частотой: **72,2%** в подгруппе пациентов с общим баллом по GerdQ 3–7; **92,9%** — в подгруппе с общим баллом 8–10 и **96,9%** — в подгруппе с общим баллом 11–18.

Частота отклонения в значении рН при рН-метрии (время, в течение которого рН пищевода было < 4 более 5% от времени исследования)

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.* Гастроэнтерология: Национальное руководство. — М.: Гэотар-Медиа, 2008.
1. *Ivashkin V.T., Lapina T.L.* Gastroenterology: National manual. — М.: Geotar-Media, 2008.
2. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С.* и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: Пособие для врачей. — М., 2005.
2. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S.* et al. Guidelines on investigation and treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: the Manual for doctors. — М., 2005.
3. *Курилович С.А., Решетников О.В.* Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. — Новосибирск, 2000. — 165 с.
3. *Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V.* Epidemiology of digestive diseases in Western Siberia. — Novosibirsk, 2000. — 165 p.
4. *Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г.* Симптом изжоги: привычный дискомфорт или серьезная проблема? // Фарматека. — 2011. — № 10.
4. *Maev I.V., Samsonov A.A., Andreyev N.G.* Symptom of heartburn: habitual discomfort or serious problem? // Farmateka. — 2011. — N 10.
5. *Трухманов А.С.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 41 с.
5. *Trukhmanov A.S.* Gastroesophageal reflux disease: clinical variants, prognosis, treatment: Author's abstract. PhD degree thesis. — М., 2008. — 41 p.
6. *Цуканов В.В., Штыгашева О.В., Буторин Н.Н.* и др. Распространенность и клинические аспекты пищевода Баррета в Республике Хакасия // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 5. — С. 16–21.

составила: **61,1%** в подгруппе пациентов с общим баллом по GerdQ 3–7; **88,9%** — в подгруппе с общим баллом 8–10 и **75,0%** — в подгруппе с общим баллом 11–18.

Заключение

Высокая чувствительность и специфичность опросника GerdQ поможет терапевтам и другим специалистам на этапе первичного звена в установлении диагноза ГЭРБ, решении вопроса о возможности назначения терапии «*ex juvantibus*» или необходимости применения инструментальных методов исследования (ЭГДС, рН-метрии).

Настоящее исследование финансировалось компанией «АстраЗенека». Авторы имели полный доступ ко всем данным и несут ответственность за содержание статьи и решение о предоставлении ее к публикации.

Резолюция

Симпозиума по обмену научной медицинской информацией
«Проблема ГЭРБ с обсуждением возможностей применения опросника GerdQ
как дополнительного инструмента для диагностики ГЭРБ в практике клинициста»
от 26 июня 2013 г.

Resolution

of Symposium on scientific medical communication
«The issue of GERD with discussion of potential of GerdQ
questionnaire as additional tool for GERD diagnostics
in clinician's practice»
of 26 June 2013

Присутствовали:

Ивашкин Владимир Трофимович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

Трухманов Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор

Маев Игорь Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

Шептулин Аркадий Александрович, доктор медицинских наук, профессор

Баранская Елена Константиновна, доктор медицинских наук, профессор

Лапина Татьяна Львовна, кандидат медицинских наук, доцент

Кайбышева Валерия Олеговна, аспирант

На научном симпозиуме эксперты обсуждали проблемные вопросы диагностики *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ).

Были представлены данные по эпидемиологии ГЭРБ в России, рассмотрены возможности применяемых методов диагностики и ограничения в их использовании, перспективы стандартизации подходов к диагностике ГЭРБ.

Приняты экспертные рекомендации, направленные на стандартизацию подходов к диагностике заболевания на амбулаторном этапе медицинской помощи.

С докладами (темами) выступали:

Лапина Татьяна Львовна, кандидат медицинских наук, доцент

Баранская Елена Константиновна, доктор медицинских наук, профессор

Трухманов Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор

Кайбышева Валерия Олеговна, аспирант

Участвовали в дискуссии: В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов, И.В. Маев, А.А. Шептулин, Е.К. Баранская, Т.Л. Лапина, В.О. Кайбышева.

На основании всестороннего обсуждения и дискуссии по представленным темам эксперты приняли следующую резолюцию.

1. ГЭРБ — широко распространенное заболевание с разнообразными проявлениями и грозными осложнениями, уровень диагностики которого

не соответствует его истинной распространенности. Необходимы комплексный подход к проблеме: повышение информированности пациентов для увеличения обращаемости к врачу, разработка и внедрение современных алгоритмов диагностики.

2. Неотъемлемой составляющей диагностического процесса является оценка наличия и выраженности проявлений ГЭРБ. Стандартизованным инструментом для объективной количественной оценки симптомов являются специализированные опросники.

3. Опросник GerdQ, разработанный на основе трех международных опросников, состоит из 6 вопросов для самостоятельной оценки симптомов ГЭРБ пациентом, что делает удобным его использование в рутинной практике.

4. Проведенное в России исследование показало достаточно высокую чувствительность и специфичность опросника GerdQ для выявления пациентов с ГЭРБ, что позволяет рекомендовать его применение для диагностики данного заболевания врачами первичного звена здравоохранения.

5. Пациентам, набравшим 8 и более баллов по опроснику GerdQ, следует назначить лечение ГЭРБ, в первую очередь, ингибиторами протонной помпы, при отсутствии эффекта в течение 2–4 недель требуется консультация специалиста. Лица, набравшие 12 и более баллов, а также с симптомами тревоги (дисфагия, одинофагия, признаки кровотечения) должны быть направлены на эндоскопическое исследование и консультацию специалиста немедленно. Набравшим менее 8 баллов показано проведение симптоматической терапии.

6. Выявленная зависимость частоты обнаружения изменений слизистой оболочки пищевода (эзофагита) при эзофагогастродуоденоскопии и общего балла по опроснику GerdQ может учитываться в качестве дополнительного критерия при решении вопроса о необходимости эндоскопического исследования. Для специалистов практический интерес представляет возможность использования опросника GerdQ для оценки эффективности проводимого лечения (сравнение количества баллов по опроснику до начала и в процессе терапии).

Возможности консервативного лечения при острой спаечной тонкокишечной непроходимости

С.Г. Шаповальянц, С.Е. Ларичев, М.Е. Тимофеев, И.В. Бабкова, З.А. Жемухова, О.И. Серегина

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Научно-образовательный центр «Абдоминальная хирургия и эндоскопия»

Options of conservative treatment at acute adhesive smallintestinal obstruction

S.G. Shapovalyants, S.Ye. Larichev, M.Ye. Timofeyev, I.V. Babkova, Z.A. Zhemukhova, O.I. Seryogina

Scientific-educational center of abdominal surgery and endoscopy of State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU) Ministry of healthcare of Russia

Цель исследования. Усовершенствование тактики ведения больных с *острой спаечной тонкокишечной непроходимостью* (ОСТКН) на основе выбора метода и длительности проведения консервативных мероприятий, направленных на разрешение непроходимости.

Материал и методы. Анализируемая группа включала 516 пациентов с обтурационной формой ОСТКН, у которых не было показаний к экстренной операции, им проводилась консервативная терапия. У 188 больных выполнена эндоскопическая назоинтестинальная декомпрессия желудочно-кишечного тракта. В связи с неэффективностью проводимой терапии срочно оперированы 269 человек. В клинике разработан оригинальный способ прогнозирования эффективности проводимой терапии. Выделены группы с низкой, средней и высокой вероятностью разрешения непроходимости.

Результаты. В группе с разрешенной обтурационной ОСТКН ($n=247$) средняя продолжительность консервативной терапии составила $11,4\pm 4,8$ ч. У 92 больных определены результаты прогнозирования

Aim of investigation. Improvement of management approach of patients with *acute smallintestinal adhesive obstruction* (ASIAO) based on choice of method and duration of conservative obstruction treatment.

Material and methods. The study group included 516 patients with obturation form of ASIAO without indications for emergency surgery, who underwent conservative treatment. In 188 patients endoscopic nasointestinal decompression of gastro-intestinal tract was carried out. Due to inefficiency of therapy 269 patients were operated urgently. Original method of treatment efficacy prediction was developed in the clinic. Groups with low, medium and high probability of obstruction resolution were defined.

Results. The group with resolved obturation ASIAO ($n=247$) average duration of conservative treatment was $11,4\pm 4,8$ h. In 92 patients results of conservative treatment prediction were determined at ASIAO (forecast effectiveness was 98,9%).

Conclusions. The differentiated approach to choice of conservative actions and improvement of its terms have allowed to increase treatment response rate of

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ГКБ № 31. Контактная информация: sgs31@mail.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского, 42.

Ларичев Сергей Евгеньевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Контактная информация: larseevg@yandex.ru, 119415, Москва, ул. Лобачевского, 42.

Larichev Sergey Ye — MD, senior lecturer, Chair of hospital course of surgery N 2, Scientific-educational center of abdominal surgery and endoscopy of State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University» (RNRMU) Ministry of healthcare of Russia. Contact information: larseevg@yandex.ru; 119415, Moscow, Lobachevsky street, 42.

консервативной терапии при ОСТКН (эффективность прогнозирования составила 98,9%).

Выводы. Дифференцированный подход к выбору консервативных мероприятий и оптимизация сроков их проведения позволили повысить эффективность терапии обтурационной ОСТКН до 66,3% и снизить летальность до 2,2%.

Ключевые слова: острая спаечная тонкокишечная непроходимость, эндоскопическая назоинтестинальная декомпрессия, прогностический коэффициент.

Острая спаечная тонкокишечная непроходимость (ОСТКН) считается одним из наиболее частых и грозных патологических состояний в неотложной абдоминальной хирургии. Оперативное лечение нередко сопряжено с большими техническими трудностями. Высокая частота ранений кишечника, достигающая, по данным разных авторов, 19–20% [33–35], большой процент послеоперационных осложнений (внутрибрюшные кровотечения, послеоперационный перитонит и др.), развивающихся на фоне тяжелого состояния больных, обуславливают значительную послеоперационную летальность (11,7–19,2%) [4, 5, 10, 12, 13]. В связи со сказанным логичным является стремление хирурга избежать тяжелого и нередко сложного хирургического вмешательства в условиях острой кишечной непроходимости и разрешить ее консервативными мерами.

Особый характер развития ОСТКН, где решающая роль, по мнению А.Е. Норенберг-Чарквиани [11], В.П. Петрова и соавт. [12], принадлежит функциональному компоненту, определяет правомерность и патогенетическую обоснованность консервативного лечения, направленного на устранение этого фактора. Основной составляющей частью терапии при этом является опорожнение проксимальных отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Иногда уже одного такого мероприятия бывает достаточно для ликвидации перерастяжения петель и восстановления функции тонкой кишки [6, 12, 22, 29]. Так, по сведениям ряда авторов, даже традиционные консервативные меры по декомпрессии ЖКТ с использованием назогастрального зонда позволяют надеяться на разрешение кишечной непроходимости у 20–69,3% больных [8, 9, 28, 35]. Более эффективным способом консервативного разрешения ОСТКН считают *эндоскопическую назоинтестинальную декомпрессию* (ЭНИД). Применение этого метода, по сообщениям отечественных и зарубежных исследователей, дает возможность увеличить названный показатель до 60–90% [6, 14, 15, 19, 23–25, 30]. Однако до сих пор не определены показания и сроки проведения ЭНИД.

Краеугольным камнем в хирургической тактике при ОСТКН является вопрос о длительности

obturation ASIAO to 66,3% and to decrease mortality to 2,2%.

Key words: acute adhesive smallintestinal obstruction, endoscopic nasointestinal decompression, prognostic factor.

сти консервативной терапии. С одной стороны, короткие сроки ее проведения (2–4 ч) не позволяют использовать весь потенциал консервативных мероприятий. [1–3, 9, 21, 31]. С другой стороны, слишком большая продолжительность консервативной терапии (24–48 ч) [17–20, 32], а в некоторых ситуациях до 72 и более часов [23, 24, 26, 27, 30] нередко приводит к неоправданной задержке оперативного вмешательства.

Целью работы является усовершенствование тактики ведения больных с ОСТКН на основе выбора метода и длительности проведения консервативных мероприятий, направленных на разрешение непроходимости.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в Научно-образовательном центре абдоминальной хирургии и эндоскопии РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГКБ № 31. За период с января 2001 г. по декабрь 2011 г. в клинике было пролечено 717 больных с ОСТКН, из них у 516 пациентов с обтурационной формой ОСТКН не было показаний к экстренной операции, им проводилась консервативная терапия.

Возраст больных от 16 до 99 лет, в среднем 53,8±15,7 года. Старше 60 лет было 198 (38,4%) пациентов. Соотношение женщин:мужчин составило 1,55:1, соответственно 314 и 202.

Для верификации диагноза применялись инструментальные методы – рентгенологическое (492), ультразвуковое (144), эндоскопические (188) исследования, в ряде случаев диагностическая лапароскопия (52).

Тактика ведения больных была следующей. Экстренные операции были показаны при странгуляции, перитоните или запущенной непроходимости с выраженными метаболическими нарушениями, остальным пациентам считали необходимым назначение консервативных мероприятий, направленных на разрешение кишечной непроходимости.

Консервативная терапия с использованием ЭНИД проводилась у 188 из 516 пациентов. У остальных декомпрессия желудочно-кишечного

Таблица 1
Факторы прогноза эффективности консервативной терапии

Показатель	Значение	ПК
Длительность от начала заболевания до поступления в стационар, ч	<36	+1
	36–72	–2
	>72	–5
Количество операций в анамнезе	0	–5
	1	–1
	2 и более	+1
Интенсивность боли	Умеренная	+1
	Интенсивная	–5
Характер боли	Схваткообразная	+1
	Постоянная	–4
Уровень непроходимости	Высокая	+3
	Низкая	–1
Диаметр тонкой кишки по рентгенологическим данным, мм	<40	+3
	≥40	–3
Температура тела, °С	<37	+1
	≥37	–3
Пульс, ударов в минуту	<85	+1
	≥85	–3
Уровень калия в крови, ммоль/л	<3,5	+2
	3,5–5,0	–3
	>5,0	–4

тракта осуществлялась путем назогастрального зондирования.

Срочные оперативные вмешательства в связи с неэффективностью консервативной терапии выполнены у 269 человек.

С 2009 г. в клинике произошло некоторое изменение тактических подходов к консервативному лечению больных с ОСТКН. Был разработан и апробирован оригинальный способ прогнозирования эффективности консервативной терапии при этом заболевании (патент на изобретение № 2455943 от 20.07.2012). Прогностическая система представлена таблицей, состоящей из 9 признаков на основе клинических, лабораторных и инструментальных данных обследования. Каждому из признаков присвоен *прогностический коэффициент* (ПК) в соответствии с вероятностью влияния этого признака на эффективность консервативной терапии ОСТКН (табл. 1).

При отсутствии противопоказаний к консервативному ведению рассчитывается суммарный ПК и по значению этого коэффициента больной распределяется в одну из 3 прогностических групп:

1-я прогностическая группа – низкая вероятность разрешения кишечной непроходимости (сумма ПК менее –8 баллов). Этой категории пациентов рекомендовано экстренное оперативное

лечение после кратковременной предоперационной подготовки в связи с бесперспективностью консервативной терапии.

2-я прогностическая группа – «средняя» вероятность разрешения кишечной непроходимости (сумма ПК от –8 до +10 баллов). В такой ситуации рекомендуется проведение «усиленной» консервативной терапии, предпочтительно с использованием ЭНИД.

3-я прогностическая группа – вероятность разрешения кишечной непроходимости высокая (сумма ПК более +10 баллов). В данном случае достаточно проведения «стандартной» консервативной терапии, включающей назогастральную интубацию.

Подробное описание методики создания прогностической системы имеется в ранее опубликованных работах клиники [7, 16].

Результаты исследования и их обсуждение

Определение длительности консервативных мероприятий, направленных на разрешение кишечной непроходимости, либо предоперационной подготовки при их неэффективности – сложная и до конца нерешенная проблема. Хирург находится перед выбором: с одной стороны, провести достаточно по времени и характеру терапию и оценить ее эффективность, а с другой, не затянуть срок предоперационной подготовки и тем самым ухудшить состояние пациента.

Как показали наши исследования, количество больных, которым удается разрешить непроходимость с помощью консервативной терапии,

Таблица 2
Эффективность консервативной терапии в зависимости от ее длительности у больных с обтурационной ОСТКН

Длительность терапии, ч	Консервативная терапия		Итого
	эффективна	неэффективна	
0–4	45 (39,5%)	69	114
4–6	37 (45,7%)	44	81
6–8	28 (58,3%)	20	48
8–10	39 (65,0%)	21	60
10–12	25 (54,3%)	21	46
12–14	15 (51,7%)	14	29
14–16	17 (56,7%)	13	30
16–18	7 (30,4%)	16	23
18–20	9 (52,9%)	8	17
20–22	4 (50,0%)	4	8
22–24	10 (47,6%)	11	21
>24	11 (28,2%)	28	39
Всего ...	247 (47,9%)	269	516



Рис. 1. Влияние длительности консервативной терапии на ее эффективность и общую летальность

увеличивается со временем ее проведения, но эффективность в отдельных временных подгруппах остается разной (табл. 2).

В течение первых 8 ч проведения консервативной терапии кишечную непроходимость удалось разрешить у 110 (45,3%) из 243 больных с ОСТКН. Следующие 8 ч привели к разрешению непроходимости у 96 (58,2%) из 165 пациентов. Более пролонгированное лечение (свыше 16 ч), хотя и приводило к разрешению непроходимости в отдельных случаях, но общая эффективность при этом снижалась и составила 37,9%.

При консервативной терапии длительностью более 24 ч ее эффективность резко снижалась до 28,2%. В целом из 247 пациентов с разрешенной обтурационной ОСТКН средняя продолжительность консервативных мероприятий составила 11,4±4,8 ч. Именно эти сроки (от 8 до 16 ч) проведения консервативной терапии при обтурационной форме ОСТКН являются оптимальными (рис. 1). За указанное время удалось консервативно разрешить непроходимость у наибольшего числа больных – 58,2%. При этом общая летальность осталась минимальной – 2,4% (умерло 4 из 165



Рис. 2. Тактика лечения больных с ОСТКН

больных). При длительности терапии более 16 ч данный показатель значительно возрастал – до 5,8% (умерло 4 из 69 пациентов), что свидетельствует о явно затянувшемся консервативном лечении больных.

Таким образом, сроки проведения консервативной терапии играют принципиальную роль в ведении больных с обтурационной ОСТКН, а их оптимизация позволяет улучшить результаты лечения в целом. Дальнейшее усовершенствование тактики ведения больных с обтурационной ОСТКН осуществлялось путем использования прогностической системы эффективности консервативной терапии, представленной в виде алгоритма (рис. 2).

За период с мая 2009 г. по декабрь 2011 г. в клинику поступило 92 пациента, у которых отсутствовали признаки странгуляции и им было показано проведение консервативных мероприятий, направленных на разрешение ОСТКН. Для каждого из этих пациентов при поступлении был определен прогностический коэффициент эффективности консервативной терапии, в соответствии с которым больные были разделены на группы (табл. 3).

Низкая вероятность консервативного разрешения ОСТКН (1-я прогностическая группа) констатирована нами у 12 из 18 пациентов. Клинико-инструментальные данные у этих больных свидетельствовали о выраженном характере тонкокишечной непроходимости, при этом 10 из 18 пациентов поступили в клинику более чем через 36 ч от начала заболевания. У 14 из 18 больных при рентгенографии отмечено расширение тонкой кишки более 40 мм. Оперированы без попытки консервативного лечения после кратковременной предоперационной подготовки 17 человек. Интраоперационно у всех больных констатирован выраженный характер тонкокишечной непроходимости со значительной дилатацией тонкой кишки и признаками микроциркуляторных нарушений в ее стенке, что указывало на тяжелые расстройства и декомпенсацию функций кишки. Операции проведены своевременно, в среднем через 4,8±1,3 ч от поступления, интраоперационные находки подтвердили необходимость неотложного вмешательства. Смерть наступила в одном случае. Прогноз не подтвердился лишь у одного пациента (ПК= -9 баллов). Предполагалось экстренное оперативное вмешательство после кратковременной подготовки, однако отмечены отчетливый положительный эффект терапии и разрешение непроходимости через 4 ч от момента поступления.

Во 2-ю прогностическую группу – *умеренная вероятность разрешения ОСТКН* – отнесено 24 пациента. Длительность заболевания более 36 ч имела место у 3 чело-

Таблица 3
Результаты прогнозирования эффективности консервативной терапии при ОСТКН

Прогностические группы	Консервативная терапия		Итого
	эффективна	неэффективна	
Низкая вероятность разрешения непроходимости (ПК менее -8 баллов)	1 (1,1%)	17	18
Умеренная вероятность разрешения непроходимости (ПК от -8 до +10 баллов)	19	14	24
Высокая вероятность разрешения непроходимости (ПК выше +10 баллов)	41	0	41
Всего ...	61 (66,3%)	31	92

век. Диаметр кишки при рентгенологическом исследовании в среднем в этой группе составил 35,4±8,6 мм. В 6 случаях выявлены водно-электролитные нарушения средней выраженности, потребовавшие проведения интенсивной корригирующей терапии. ЭНИД выполнена 22 пациентам. У 2 больных проведение назоинтестинального зонда оказалось невозможным: в одном случае из-за анатомических особенностей в связи с ранее перенесенной операцией на желудке, в другом случае из-за отказа больного. Этим пациентам проводилась «стандартная» консервативная терапия, направленная на разрешение непроходимости.

Продолжительным эффект от консервативных мероприятий был у 19 из 24 пациентов. Средняя длительность их проведения в этой группе составила 15,8±4,0 ч. Пятеро больных оперированы в срочном порядке в связи с неэффективностью консервативной терапии, в среднем через 20,2±4,8 ч от поступления. Интраоперационно у них не отмечено признаков запущенной кишечной непроходимости. Умерла одна больная, у которой на 4-е сутки наблюдалось развитие перфорации острой язвы тонкой кишки и послеоперационного перитонита с последующим развитием сепсиса и тяжелой полиорганной недостаточности.

Высокая вероятность разрешения непроходимости отмечена у 41 пациента. У 35 из них выраженность кишечной непроходимости по клиническим, лабораторным и инструментальным данным была минимальной. У остальных 6 больных имела место дилатация тонкой кишки более 30 мм, длительность заболевания составила в среднем 22,5±3,3 ч, в связи с чем, несмотря на показатели прогностического коэффициента, терапия была усилена выполнением ЭНИД. Проводимое консервативное лечение оказалось эффективным у всех пациентов. Срок разрешения ОСТКН был гораздо меньше, чем во 2-й группе, – 8,6±3,2 ч (p<0,05).

Таким образом, эффективность прогнозирования составила 98,9%. Не отмечено ни одно-

го случая затягивания хирургического вмешательства. В среднем операции были проведены через 12,5±3,4 ч от момента поступления. Послеоперационная летальность составила 6,5% (умерли 2 из 31 больного). Для сравнения – в общей группе из 269 пациентов умерли 19 человек (7,1%).

В целом дифференцированный подход к выбору характера терапии и оптимизация сроков ее проведения позволили добиться разрешения кишечной непроходимости в 66,3% случаев (61 из 92 пациентов). Аналогичный показатель в общей группе с «традиционным» подходом (516 больных) был достоверно ниже и составил 47,9% (p<0,05). При этом общая летальность в группе с использованием новых тактических подходов была значительно ниже и составила 2,2% (умерли 2 из 92 пациентов). В общей группе из 516 больных смерть наступила у 19 (3,7%).

Выводы

1. Основываясь на клинико-инструментальных данных, консервативную терапию, направленную на разрешение обтурационной ОСТКН, целесообразно проводить в течение 8–16 ч, в случае ее неэффективности выполнять срочные операции в оптимально возможные сроки.

2. Созданная прогностическая шкала эффективности консервативной терапии дает возможность более точно обосновать выбор способа лечения больных с ОСТКН. Показатели прогностического коэффициента следует учитывать при планировании объема консервативной терапии, в том числе целесообразности использования ЭНИД.

3. Дифференцированный подход к выбору консервативных мероприятий и оптимизация сроков их проведения позволили повысить эффективность терапии при обтурационной ОСТКН до 66,3% и избежать необоснованных хирургических вмешательств, а также добиться снижения летальности до 2,2%.

Список литературы

1. Алиев С.А. Особенности диагностики и хирургической тактики при спаечной кишечной непроходимости // Хирургия. — 1994. — № 2. — С. 13–17.
1. Aliyev S.A. Feature of diagnostics and surgical approach at adhesive ileus // Khirurgiya. — 1994. — N 2. — P. 13–17.
2. Андрейцев И.Л. Острая спаечная кишечная непроходимость. Диагностика и лечение: Автореферат. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2005. — 43 с.
2. Andreytsev I.L. Acute adhesive ileus. Diagnostics and treatment: Author's abstract. PhD degree thesis. — М., 2005. — 43 p.
3. Бебуришвили А.Г., Воробьев А.А., Михин М.В., Попова И.С. // Эндоскопическая хирургия. — 2003. — № 1. — С. 51–63.
3. Beburishvili A.G., Vorob'yev A.A., Mikhin M.V., Popova I.S. // Endoskopicheskaya khirurgiya. — 2003. — N 1. — P. 51–63.
4. Белик Б.М. Результаты хирургического лечения больных с острой непроходимостью кишечника: Материалы всероссийского съезда хирургов. — Волгоград, 2000. — 144 с.
4. Belik B.M. Results of surgical treatment of patients with acute intestinal obstruction: Proceedings of the All-Russia congress of surgeons. — Volgograd, 2000. — 144 p.
5. Дедерер Ю.М. Патогенез и лечение острой непроходимости кишечника. — М.: Медицина, 1971. — 272 с.
5. Dederer Yu.M. Pathogenesis and treatment of acute intestinal obstruction. — М.: Medicine, 1971. — 272 p.
6. Ермолов А.С., Лебедев А.Г., Утешев Н.С. О значении кишечной интубации при лечении тонкокишечной непроходимости // Назоинтестинальная интубация в неотложной хирургии: Материалы городского семинара НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. — М., 2003. — С. 11.
6. Yermolov A.S., Lebedev A.G., Uteshev N.S. Significance of intestinal intubation at treatment of smallintestinal obstruction // Nasointestinal intubation in urgent surgery: Proceedings of city seminar of Sklifosovsky scientific research institute — М., 2003. — P. 11.
7. Житарева И.В., Ларичев С.Е., Жемухова З.А., Смирнов И.А. Прогнозирование эффективности консервативной терапии при острой спаечной кишечной непроходимости: Материалы симпозиума «Информационные технологии и общество». — Кемер, Турция, 01–08 октября 2010 г. — С. 106–107.
7. Zhitareva I.V., Larichev S.Ye., Zhemukhova Z.A., Smirnov I.A. Prediction of efficacy of conservative treatment at acute adhesive obstruction: Proceedings of symposium «Information technologies and society». — Kemer, Turkey, October, 01–08, 2010 — p. 106–107.
8. Корьмасов Е.А., Горбунов Ю.В. Принципы дифференциальной диагностики и тактики при острой кишечной непроходимости // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. — 2003. — № 3. — С. 101–106.
8. Korymasov Ye.A., Gorbunov Yu.V. Principles of differential diagnostics and approach at acute obstruction // Vestn. khir. im. I.I.Grekova. — 2003. — N 3. — P. 101–106.
9. Кригер А.Г., Андрейцев И.Л., Горский В.А. и др. Диагностика и лечение острой спаечной тонкокишечной непроходимости // Хирургия. — 2001. — № 7. — С. 25–29.
9. Kriger A.G., Andreytsev I.L., Gorsky V.A. et al. Diagnostics and treatment of acute adhesive smallintestinal obstruction // Khirurgiya. — 2001. — N 7. — P. 25–29.
10. Майоров М.И. Клинические аспекты острой кишечной непроходимости: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 30 с.
10. Majorov M.I. Clinical aspects of acute obstruction: Author's abstract. PhD degree thesis. — М., 2003. — 30 p.
11. Норенберг-Чаркваниани А.Е. Острая непроходимость кишечника. — М., 1969. — 373 с.
11. Norenberg-Charkviani A.Ye. Acute intestinal obstruction. — М., 1969. — 373 p.
12. Петров В.П., Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость. — М.: Медицина, 1989. — 286 с.
12. Petrov V.P., Eryukhin I.A. Intestinal obstruction. — М.: Medicine, 1989. — 286 p.
13. Рыбачков В.В., Майоров М.И., Маланов О.А. и др. К оценке лечения острой кишечной непроходимости: Материалы науч.-практ. конф. хирургов РФ «Сложные и нерешенные вопросы диагностики и лечения острого аппендицита, острой кишечной непроходимости и сочетанной травмы», Санкт-Петербург, 2004 г. // Скорая медицинская помощь. — 2004. — № 5. — С. 1–266.
13. Rybachkov V.V., Mayorov M.I., Malanov O.A. et al. Evaluation of acute intestinal obstruction treatment: Proceedings of scientific and practical conference of surgeons of the Russian Federation «Difficult and unresolved issues of diagnostics and treatment of acute appendicitis, acute intestinal obstruction and combined trauma», Saint Petersburg, 2004 // Skoraya meditsinskaya pomoshch. — 2004. — N 5. — P. 1–266.
14. Утешев Н.С., Гурчумелидзе Т.П., Романов Л.В., Карасев Н.А. Спаечная тонкокишечная непроходимость у больных пожилого и старческого возраста. Общая и неотложная хирургия: Респ. межведомственный сб. — Киев: Здоров'я, 1990. — Вып. 20. — С. 115–119.
14. Uteshev N.S., Gurchumelidze T.P., Romanov L.V., Karasev N.A. Adhesive smallintestinal obstruction in patients of elderly and senile age. General and urgent surgery: Republican interdepartmental symposium. — Kiev: Zdorov'ya, 1990. — issue 20. — P. 115–119.
15. Чуприс В.Г. Острая тонкокишечная непроходимость неопухолевого генеза (патогенез, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 2009.
15. Chupris V.G. Acute smallintestinal obstruction of non-neoplastic origin (pathogenesis, diagnostics, treatment): Author's abstract. PhD degree thesis. — SPb, 2009.
16. Шаповальянц С.Г., Ларичев С.Е., Жемухова З.А. и др. Прогнозирование эффективности консервативной терапии при острой спаечной тонкокишечной непроходимости // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 1. — С. 57–62.
16. Shapovalyants S.G., Larichev S.E., Zhemukhova Z.A. et al. Prediction of efficacy of conservative treatment at acute adhesive smallintestinal obstruction // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 1. — P. 57–62.
17. Abbas S, Bisset IP, Parry BR. Oral water soluble contrast for the management of adhesive small bowel obstruction. Cochrane database of systematic reviews. — 2007; 3:CD004651.
17. Abbas S, Bisset IP, Parry BR. Oral water soluble contrast for the management of adhesive small bowel obstruction. Cochrane database of systematic reviews. — 2007; 3:CD004651.
18. Carmichael JC, Mills S. Reoperation for small bowel obstruction — How critical is the timing? Clin Colon Rectal Surg, 2006; 19:181–7.
18. Carmichael JC, Mills S. Reoperation for small bowel obstruction — How critical is the timing? Clin Colon Rectal Surg, 2006; 19:181–7.
19. Chen Xiao-Li, Ji Feng, Lin Qi, et al. A prospective randomized trial of transnasal ileus tube vs nasogastric tube for adhesive small bowel obstruction. World J Gastroenterol, 2012 April 28; 18(16):1968–74.
19. Chen Xiao-Li, Ji Feng, Lin Qi, et al. A prospective randomized trial of transnasal ileus tube vs nasogastric tube for adhesive small bowel obstruction. World J Gastroenterol, 2012 April 28; 18(16):1968–74.
20. Choi HK, Law WL, Ho JW, Chu KW. Value of gastrografin in adhesive small bowel obstruction after unsuccessful conservative treatment: a prospective evaluation. World J Gastroenterol, 2005 Jun 28; 11(24):3742–5.
20. Choi HK, Law WL, Ho JW, Chu KW. Value of gastrografin in adhesive small bowel obstruction after unsuccessful conservative treatment: a prospective evaluation. World J Gastroenterol, 2005 Jun 28; 11(24):3742–5.
21. Fevang BT, et al. Complications and death after surgical treatment of small bowel obstruction: a 35-year institutional experience. Ann Surg, 2000; 231:529–37.
21. Fevang BT, et al. Complications and death after surgical treatment of small bowel obstruction: a 35-year institutional experience. Ann Surg, 2000; 231:529–37.
22. Fraser SA, Shrier I, Miller G, Gordon PH. Immediate postlaparotomy small bowel obstruction: a 16-year retrospective analysis. Am Surg, 2002 Sep; 68 (9):780–2.
22. Fraser SA, Shrier I, Miller G, Gordon PH. Immediate postlaparotomy small bowel obstruction: a 16-year retrospective analysis. Am Surg, 2002 Sep; 68 (9):780–2.
23. Gowen GF. Long tube decompression is successful in 90% of patients with adhesive small bowel obstruction. Am J Surg, 2003; 185:512–5.
23. Gowen GF. Long tube decompression is successful in 90% of patients with adhesive small bowel obstruction. Am J Surg, 2003; 185:512–5.
24. Guo SB, Duan ZJ. Decompression of the small bowel by endoscopic long-tube placement. World J Gastroenterol, 2012; 18 (15):1822–6.
24. Guo SB, Duan ZJ. Decompression of the small bowel by endoscopic long-tube placement. World J Gastroenterol, 2012; 18 (15):1822–6.
25. Kassi J, Salminen P, Laato M. The epidemiology and treatment patterns of postoperative adhesion induced intestinal obstruction in Varsinais-Suomi Hospital District. Scand J Surg, 2004; 93 (1):68–72.
25. Kassi J, Salminen P, Laato M. The epidemiology and treatment patterns of postoperative adhesion induced intestinal obstruction in Varsinais-Suomi Hospital District. Scand J Surg, 2004; 93 (1):68–72.
26. Kuremu RT, Jumbi G. Adhesive intestinal obstruction. East Afr Med J, 2006 Jun; 83 (6):333–6.
26. Kuremu RT, Jumbi G. Adhesive intestinal obstruction. East Afr Med J, 2006 Jun; 83 (6):333–6.
27. Mandalà V, Velmahos GC, Sartelli M, et al. Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2010 Evidence-Based Guidelines of the World Society of Emergency Surgery. World J Emerg Surg, 2011; 6:5.
27. Mandalà V, Velmahos GC, Sartelli M, et al. Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2010 Evidence-Based Guidelines of the World Society of Emergency Surgery. World J Emerg Surg, 2011; 6:5.
28. Markogiannakis H, Messaris E, Dardamanis D, et al. Acute mechanical bowel obstruction: clinical presentation, etiology, management and outcome. World J Gastroenterol, 2007 Jan 21; 13 (3):432–7.
28. Markogiannakis H, Messaris E, Dardamanis D, et al. Acute mechanical bowel obstruction: clinical presentation, etiology, management and outcome. World J Gastroenterol, 2007 Jan 21; 13 (3):432–7.
29. Nelson RL, Nyhus LM. A new long intestinal tube. Surg Gynecol Obstet, 1979 Oct; 149 (4):581–2.
29. Nelson RL, Nyhus LM. A new long intestinal tube. Surg Gynecol Obstet, 1979 Oct; 149 (4):581–2.
30. Sakakibara T, Harada A, Yaguchi T, et al. The indicator for surgery in adhesive small bowel obstruction patient managed with long tube. Hepatogastroenterology, 2007 Apr–May; 54 (75):787–90.
30. Sakakibara T, Harada A, Yaguchi T, et al. The indicator for surgery in adhesive small bowel obstruction patient managed with long tube. Hepatogastroenterology, 2007 Apr–May; 54 (75):787–90.
31. Schwab DP, Blackhurst DW, Sticca RP. Operative acute small bowel obstruction: admitting service impacts outcome. Am Surg, 2001 Nov; 67 (11):1034–8; discussion 1038–40.
31. Schwab DP, Blackhurst DW, Sticca RP. Operative acute small bowel obstruction: admitting service impacts outcome. Am Surg, 2001 Nov; 67 (11):1034–8; discussion 1038–40.
32. Thompson William M, et al. Accuracy of Abdominal Radiography in Acute Small-Bowel Obstruction: Does Reviewer Experience Matter? AJR, 2007; 188:233–8.
32. Thompson William M, et al. Accuracy of Abdominal Radiography in Acute Small-Bowel Obstruction: Does Reviewer Experience Matter? AJR, 2007; 188:233–8.
33. Van Der Krabben A, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, et al. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. Br J Surg, 2000; 87:467–71.
33. Van Der Krabben A, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, et al. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. Br J Surg, 2000; 87:467–71.
34. Van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions. Colorectal Dis, 2007 Oct; 9 suppl 2:25–34.
34. Van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions. Colorectal Dis, 2007 Oct; 9 suppl 2:25–34.
35. Williams SB, Greenspon J, Young HA, Orkin BA. Small bowel obstruction: conservative vs. surgical management. Dis Colon Rectum, 2005; 48 (6):1140–6.
35. Williams SB, Greenspon J, Young HA, Orkin BA. Small bowel obstruction: conservative vs. surgical management. Dis Colon Rectum, 2005; 48 (6):1140–6.

Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот

А.Ф. Шептулина, Е.Н. Широкова, 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

Nuclear receptors in regulation of bile acids transport and metabolism

A.F. Sheptulina, Ye.N. Shirokova, 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. Ядерные рецепторы – активируемые лигандами факторы транскрипции, которые участвуют в регуляции метаболизма и транспорта желчных кислот (ЖК) как в физиологических условиях, так и при холестазах. Накопление ЖК и других компонентов желчи в гепатоцитах у пациентов с холестатическими заболеваниями печени сопровождается повреждением печеночных клеток и ведет к развитию фиброза и цирроза печени. Настоящая статья посвящена указанным вопросам.

Основные положения. В условиях холестаза происходит активация ряда адаптивных процессов, включающих изменение экспрессии транспортных

The aim of review. Nuclear receptors are ligand-activated transcription factors, involved in regulation of metabolism and transport of *bile acids* (BA) both under physiological, and cholestatic conditions. Accumulation of BA and other bile components in hepatocytes during cholestatic liver diseases is accompanied by liver cells damage and ready to fibrosis and cirrhosis. This article is devoted to the above-mentioned issues.

Key points. Some adaptive processes including change of hepatocyte transport systems expression reduction of BA synthesis, activation of BA detoxication and elimination are upregulated during cholestasis. All listed mechanisms are directed to minimize damage

Шептулина Анна Фароковна – клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ 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 «Первый МГМУ 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. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Широкова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Shirokova Yelena N – MD, PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ivashkin Vladimir T – academician of the Russian academy of medical science, MD, PhD, professor, head chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

систем гепатоцитов, уменьшение синтеза ЖК, а также активацию детоксикации и выведения ЖК из печеночных клеток. Все перечисленные механизмы направлены на минимизацию повреждения гепатоцитов, и основную роль в их регуляции играют ядерные рецепторы. Тем не менее, реализация этих адаптивных процессов, по-видимому, является недостаточной для предотвращения развития холестатических заболеваний печени.

Заключение. Накопление данных о метаболизме и транспорте ЖК в физиологических условиях и у пациентов с холестатическими заболеваниями печени позволяет не только объяснить механизм действия препаратов, эмпирически применяемых в лечении холестаза уже в течение многих лет, но и создать новые, возможно, более эффективные лекарственные средства. Так, предполагается, что использование лигандов ядерных рецепторов даст возможность усилить механизмы защиты гепатоцитов от повреждения, а, следовательно, замедлить или остановить прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: ядерные рецепторы, холестаз, желчные кислоты, первичный билиарный цирроз.

hepatocytes and nuclear receptors play the main role in their regulation. Nevertheless, realization of these adaptive processes, apparently, is insufficient to prevent cholestatic liver diseases.

Conclusion. Accumulation of data on metabolism and transport of BA under physiological and cholestatic conditions allows not only to explain the mechanism of action of the drugs empirically utilized for treatment of cholestasis for many years, but also to develop new, probably, more effective pharmaceuticals. So, it is supposed, that application of nuclear receptor ligands will help to boost hepatocyte protection mechanisms, and, hence, to slow down or arrest progression of disease.

Key words: nuclear receptors, cholestasis, bile acids, primary biliary cirrhosis.

Под синдромом холестаза понимают нарушения синтеза, секреции и оттока желчи, что, в свою очередь, приводит к накоплению желчных кислот (ЖК) и других компонентов желчи в печени [1]. В основе разделения холестаза на две основные группы – внутрипеченочный и внепеченочный – лежит этиологический принцип. Внепеченочный холестаз наблюдается, как правило, у пациентов с холедохолитиазом или новообразованиями общего желчного протока, в то время как причины развития внутрипеченочного холестаза более разнообразны и включают в себя врожденные дефекты синтеза или транспорта ЖК, лекарственные поражения печени, беременность, *первичный билиарный цирроз* (ПБЦ), гепатит [2–4].

Благодаря исследованиям последних лет, установившим молекулярные механизмы образования желчи, стал известен и патогенез многих холестатических заболеваний. Так, при холестазах происходит изменение секреции желчи, направленное на уменьшение повреждения гепатоцитов и желчных протоков [5, 6]. Механизмы адаптации, возникающие при холестатических заболеваниях, развиваются вследствие: 1) ограничения поступления ЖК и других органических соединений в гепатоциты; 2) уменьшения синтеза ЖК; 3) ускорения процессов детоксикации ЖК; 4) интенсификации альтернативных путей экскреции ЖК и других органических соединений в клетках печени, почек и кишечника. Большинство из перечисленных механизмов адаптации были изучены у животных моделей и за редким исключением подтверждены в исследованиях с участием паци-

ентов с различными холестатическими заболеваниями [7].

Очевидно, что в случае достаточной выраженности этих адаптивных процессов развитие заболевания либо не происходит, либо замедляется. Таким образом, активация механизмов изменения экспрессии транспортеров и метаболизма ЖК представляет собой один из возможных новых подходов к лечению холестатических заболеваний.

Ядерные рецепторы: структура и функция

Известно, что основную роль в регуляции транспорта ЖК играют *ядерные рецепторы* (ЯР), которые относятся к супер-семейству активируемых лигандами факторов транскрипции. В литературе представлены данные об участии в этом процессе, по крайней мере, 5 различных ЯР: *фарнезоидного X рецептора* (FXR), *pregnanового X рецептора* (PXR), *конститутивного андростан-рецептора* (CAR), *печеночного X рецептора* (LXR) и *рецептора витамина D* (VDR) [8]. Все перечисленные ЯР относят к группе орфановых рецепторов, которая получила свое название из-за отсутствия информации о лигандах, способных активировать такие белки.

ЯР, как и другие факторы транскрипции, состоят из отдельных доменов, каждый из которых выполняет определенную функцию. В классическом варианте в состав ЯР входят NH₂-концевой участок (A/B), консервативный ДНК-связывающий домен, или домен C, линкерный участок D, участок, необходимый для активации

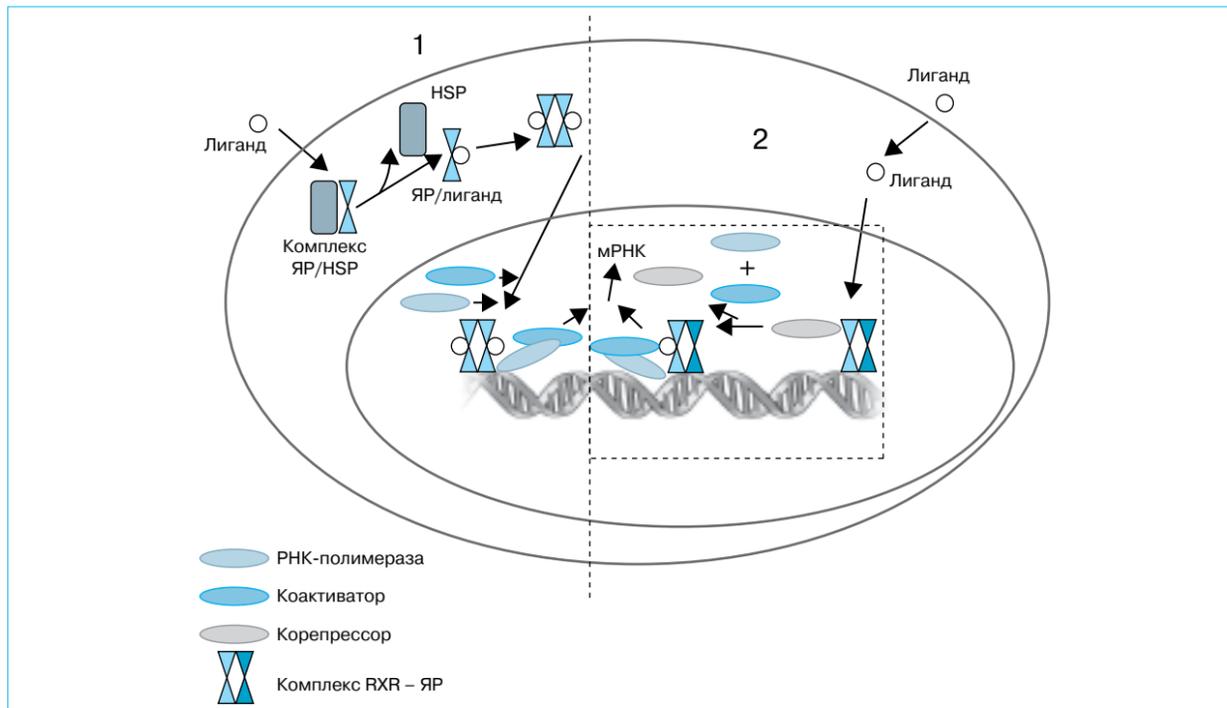


Рис. 1. Механизмы активации и действия ЯР I и II типов.

1. Механизм активации ЯР I типа. ЯР I типа расположен в цитозоле в комплексе с белками теплового шока (HSP). Связывание ЯР с лигандом сопровождается диссоциацией этого комплекса, димеризацией ЯР и транслокацией его в ядро клетки, где ЯР взаимодействует с определенной последовательностью ДНК, расположенной в области промотора регулируемого гена и получившей название элемента гормонального ответа – *hormone response element* (HRE). После связывания ЯР с ДНК к этому комплексу присоединяются коактиватор и РНК-полимераза, что ведет к активации процесса транскрипции гена.

2. Механизм активации ЯР II типа. ЯР II типа всегда располагаются в ядре клетки в виде гетеродимера, в состав которого, как правило, входит RXR. В отсутствие лиганда ЯР II типа образуют комплекс с белками-корепрессорами. Связывание лиганда с ЯР ведет к диссоциации этого комплекса и включению в сигнальный путь ряда коактиваторов и РНК-полимеразы, что способствует активации процесса транскрипции гена. ЯР – ядерный рецептор; RXR – ретиноидный X рецептор; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

транскрипции, и консервативный участок E, который содержит лиганд-связывающий домен. В структуре некоторых ЯР выделяют также COOH-концевой участок F, функция которого в настоящее время не изучена.

В соответствии с механизмом действия и распределением не связанных с лигандом ЯР внутри клетки выделяют два типа ядерных рецепторов. I тип ЯР расположен в цитозоле в комплексе с белками теплового шока (HSP). Связывание ЯР с лигандом сопровождается диссоциацией этого комплекса, димеризацией ЯР и транслокацией его в ядро клетки, где он взаимодействует с определенной последовательностью ДНК, расположенной в области промотора регулируемого гена и получившей название элемента гормонального ответа – HRE (*hormone response element*). К I типу ЯР относят андрогенный рецептор, эстрогеновые рецепторы, глюкокортикоидный рецептор, прогестероновый рецептор, а также орфановые рецепторы [9].

В отличие от ЯР I типа ЯР II типа всегда располагаются в ядре клетки. В отсутствие лиганда

они образуют комплекс с белками-корепрессорами. Связывание лиганда с ЯР ведет к диссоциации этого комплекса и включению в сигнальный путь ряда коактиваторов. Взаимодействие ЯР II типа со специфическим сегментом ДНК происходит в виде гетеродимера, в состав которого, как правило, входит *ретиноидный X рецептор* (RXR). Ко II типу ЯР относят рецептор ретиноевой кислоты, RXR и рецептор тиреоидного гормона (рис. 1) [10].

Фарнезоидный X рецептор (NR1H4)

История изучения *фарнезоидного X рецептора* (FXR) началась в 1995 г., когда W. Seol и соавт. в исследованиях с применением двугибридной дрожжевой системы выделили несколько последовательностей кольцевой ДНК из ткани печени мышей. Эти фрагменты ДНК кодировали синтез ряда протеинов, взаимодействующих с лиганд-связывающим доменом *ретиноидного X рецептора изотипа альфа* (RXR α) [11]. Один

из таких белков, названный впоследствии RIP14 (взаимодействующий с RXR протеин 14 – *RXR-interacting protein 14*), отличался уникальностью взаимодействия с RXR α . Применение метода Northern blot позволило обнаружить экспрессию RIP14 в почках и печени.

Позднее в 1995 г. В.М. Fogman и соавт. выделили гомолог мышинного RIP14 из ткани печени крыс и продемонстрировали, что фарнезол, промежуточный продукт синтеза холестерина, активировал крысиный RIP14 в концентрации 50 мкмоль/л [12]. По этой причине крысиный RIP14 был назван фарнезоидным X рецептором. Экспрессия FXR была выявлена в ткани печени, почек, кишечника и коре надпочечников.

Представление о FXR поменялось, когда в 1999 г. было установлено, что первичные ЖК являются эндогенными лигандами FXR [13, 14]. Поэтому FXR стали также называть рецептором ЖК, или BAR (*bile acid receptor*).

Ген, кодирующий синтез FXR у человека и мышей, расположен на 10-й и 12-й хромосомах соответственно. Применение альтернативных промоторов и сплайсинга позволило выделить четыре изоформы FXR у людей и мышей: FXR α 1, FXR α 2, FXR β 1 и FXR β 2. В исследованиях у людей было показано, что в ткани печени и коре надпочечников отмечается высокий уровень экспрессии изоформы FXR α , в то время как изоформа FXR β экспрессируется преимущественно в ободочной кишке, двенадцатиперстной кишке и почках [15].

FXR является основным регулятором ключевых механизмов и этапов транспорта ЖК. К эффектам, вызванным активацией FXR, относят в частности:

- угнетение функции *Na⁺-таурохолат котранспортирующего полипептида* (NTCP), которое происходит опосредованно за счет увеличения экспрессии *короткого гетеродимерного белка* (SHP – *short heterodimer protein*). Этот белок, в свою очередь, подавляет активность одного из факторов транскрипции – *ядерного фактора гепатоцитов 4* (HNF-4), в результате чего уменьшается экспрессия *ядерного фактора гепатоцитов 1* (HNF-1), основного активатора NTCP;

- активацию экспрессии *экспортирующей помпы ЖК* (BSEP), *белков множественной лекарственной резистентности* (MDR3), а также *переносчика органических растворенных веществ* (OST α/β).

Лиганды FXR также, по-видимому, угнетают синтез ЖК, поскольку опосредованно через активацию SHP подавляют функцию CYP7A1 и CYP8B1.

CYP7A1, *холестерин-7 α -гидроксилаза*, является ключевым ферментом, ограничивающим скорость синтеза ЖК из холестерина по классическому пути. Основным ферментом синтеза ЖК по

альтернативному или кислотному пути является *стерол-27-гидроксилаза* (CYP27A1). В результате реализации классического пути синтеза ЖК образуются главным образом холевая и хенодесоксихолевая ЖК, которые относят к первичным ЖК, а в результате альтернативного пути – преимущественно хенодесоксихолевая кислота.

Основным механизмом поддержания гомеостаза ЖК в организме является регуляция их синтеза по механизму отрицательной обратной связи. В подвздошной кишке активация FXR ЖК приводит к индукции синтеза подобных факторов роста пептидов – *фактора роста фибробластов* FGF15 у мышей и FGF19 у людей [16]. После выделения из энтероцитов FGF15 поступает через систему воротной вены в печень, где на мембране гепатоцитов взаимодействует с рецептором FGFR4. Такое взаимодействие приводит к активации FGFR4 и индукции сигнального пути с участием тирозинкиназы гепатоцитов и ряда сигнальных молекул, в том числе киназ c-Jun и ERK – c-Jun-N-терминальной киназы (*митоген-активируемой протеинкиназы*) и киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (*extracellular signal regulated kinase*), соответственно, которые ингибируют транскрипцию гена CYP7A1 и, следовательно, синтез ЖК [16]. В настоящее время события, происходящие в гепатоцитах после активации FGFR4, остаются неизученными.

Одновременно с угнетением синтеза ЖК, как уже говорилось выше, FXR индуцирует экспрессию транспортеров, ответственных за выведение ЖК из гепатоцитов и энтероцитов, а именно BSEP и OST α/β . Считается, что такой эффект FXR стимулирует энтерогепатическую циркуляцию ЖК [17, 18]. В физиологических условиях активация FXR в кишечнике представляет собой основной механизм угнетения транскрипции гена CYP7A1 ЖК, в то время как в условиях холестаза подавление синтеза ЖК, по-видимому, лишь отчасти обусловлено активацией FXR в печени (рис. 2) [15]. Действие FXR в этом случае реализуется за счет увеличения уровня экспрессии SHP, который в комплексе с *гомологом печеночного рецептора 1* (LRH-1) угнетает транскрипцию гена CYP7A1 [5].

С другой стороны, подавление синтеза ЖК в условиях холестаза может быть достигнуто посредством реализации не связанного с активацией ЯР сигнального пути, например, увеличения секреции воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-1 β , на фоне увеличения содержания ЖК.

Несмотря на то, что активация FXR лишь отчасти обеспечивает угнетение синтеза ЖК в условиях холестаза, другие эффекты активации FXR способны оказывать защитное действие за счет уменьшения содержания ЖК в гепатоцитах. К ним следует отнести уже описанные ранее

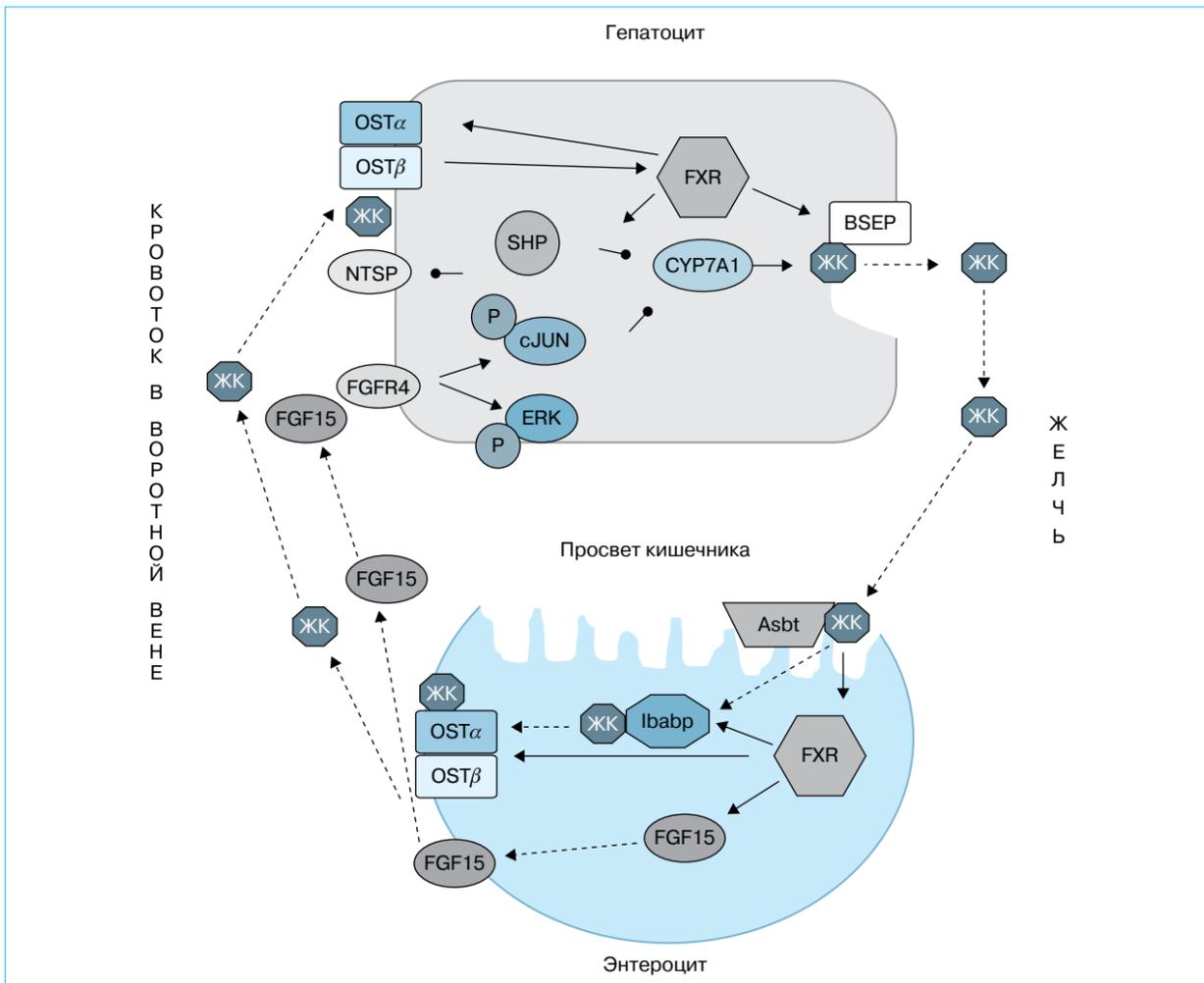


Рис. 2. Регуляция гомеостаза ЖК FXR (по Yan Zhu и соавт., 2011). В физиологических условиях ЖК активируют FXR в энтероцитах, в результате увеличивается синтез FGF15, который поступает через систему воротной вены в печень, где на мембране гепатоцитов взаимодействует с рецептором FGFR4, что приводит к активации FGFR4 и индукции сигнального пути с участием тирозинкиназы гепатоцитов и ряда сигнальных молекул, в том числе cJun и ERK, которые ингибируют транскрипцию гена CYP7A1. FXR не только угнетает опосредованную ЖК регуляцию активности CYP7A1 по механизму отрицательной обратной связи, но и индуцирует транспорт ЖК в гепатоцитах и энтероцитах. В печени FXR активирует экспрессию BSEP, а в кишечнике – экспрессию Ibabp и OSTα/β. Считается, что такой эффект FXR стимулирует энтерогепатическую циркуляцию ЖК. В условиях холестаза высокие уровни ЖК в гепатоцитах активируют FXR, а также другие сигнальные пути. Активация FXR сопровождается увеличением экспрессии SHP, что, в свою очередь, приводит к угнетению функции CYP7A1 и NTCP. Кроме того, FXR увеличивает экспрессию BSEP и OSTα/β в гепатоцитах, что стимулирует выделение ЖК в желчь и кровь соответственно. FXR – фарнезидный X рецептор; FGF15 – фактор роста фибробластов 15; FGFR4 – рецептор фактора роста фибробластов; cJun – c-Jun-N-терминальная киназа (митоген-активируемая протеинкиназа); ERK – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (*extracellular signal regulated kinase*); CYP7A1 – холестерин-7α-гидроксилаза; BSEP – экспортирующая помпа ЖК; Ibabp – транспортер ЖК в подвздошной кишке; OSTα/β – переносчик органических растворенных веществ; SHP – короткий гетеродимерный белок; NTCP – Na⁺-таурохолат котранспортирующий полипептид; Asbt – апикальный натрий-зависимый транспортер ЖК

индукцию гена, кодирующего синтез BSEP, и угнетение экспрессии NTCP, что способствует усилению выведения ЖК из печеночных клеток и уменьшению поступления ЖК в гепатоциты. Таким образом, основное действие FXR при холестазах заключается в защите гепатоцитов от избыточного накопления желчных кислот [15].

Тем не менее, в условиях внепеченочного холестаза, при котором нарушается отток желчи вследствие обструкции желчных протоков, активация FXR может приводить к дополнительному повреждению клеток желчных протоков. Так, в исследованиях на моделях внепеченочного холестаза у мышей было обнаружено, что делеция

гена FXR увеличивает выживаемость и уменьшает объем повреждения печени после лигирования общего желчного протока [19].

Содержание ЖК, основных повреждающих факторов при внепеченочном холестазах, в сыворотке крови мышей с сохраненной экспрессией гена FXR (FXR^{+/+}) статистически значимо превышает аналогичный показатель у мышей с делецией гена FXR (FXR^{-/-}). К числу возможных объяснений указанного различия исследователи относят изменения в структуре плотных контактов между гепатоцитами (разрушение плотных контактов, как следствие повышения давления в желчных протоках у мышей FXR^{+/+}, приводит к трансклеточному поступлению желчи в кровоток). Более того, M. Wagner и соавт. показали, что по данным морфологического исследования фенотипы повреждения печени у мышей FXR^{-/-} и мышей FXR^{+/+} после лигирования общего желчного протока значительно отличались, в частности, из-за отсутствия желчных инфарктов. Среди наиболее вероятных причин такого феномена авторы выделяют отсутствие активации экспрессии BSEP вследствие делеции гена FXR, что, в свою очередь, приводит к уменьшению выделения желчи и снижению давления в желчных протоках [20].

Другим фактором, обуславливающим различия в гистологической картине поражения печени при внепеченочном холестазах, является изменение экспрессии ферментов, участвующих в синтезе ЖК. Так, у мышей FXR^{-/-} после лигирования общего желчного протока отмечается статистически значимое увеличение экспрессии CYP8B1, основного фермента, участвующего в синтезе холевой кислоты. В то же время у FXR^{+/+} мышей в составе желчи преобладает более гидрофильная, а следовательно, менее токсичная β-мурихолевая кислота.

В исследованиях на моделях внепеченочного холестаза у мышей [21] и у пациентов с последними стадиями холестатических заболеваний печени [22] было показано, что индукция экспрессии белков, ассоциированных с множественной лекарственной резистентностью 3 и 4 (MRP3 и MRP4), расположенных на базолатеральной мембране гепатоцитов, способствует реализации альтернативных путей экскреции ЖК, особенно конъюгированных с сульфатом и глюкуроном (в условиях холестаза происходит интенсификация процессов конъюгации ЖК, что, в свою очередь, приводит к уменьшению их токсичности и увеличению скорости выделения почками). FXR в отличие от BSEP не влияет на уровень экспрессии MRP3 и MRP4. Результаты недавних исследований предполагают влияние CAR на регуляцию экспрессии MRP3 и влияние PXR на экспрессию MRP4. В целом, увеличение уровня экспрессии MRP3 и MRP4 представляет один из компенсаторных механизмов при холестазах, поскольку способствует усилению транспорта ЖК

через базолатеральную мембрану гепатоцитов и в результате уменьшению повреждающего действия последних.

Таким образом, делеция FXR может приводить к уменьшению выраженности повреждения печени у мышей-моделей внепеченочного холестаза после лигирования общего желчного протока вследствие уменьшения содержания ЖК и изменения экспрессии транспортеров BSEP, MRP3 и MRP4 (рис. 3) [23].

Гомолог печеночного рецептора 1 и ядерный фактор гепатоцитов 4

Длительное время гомолог печеночного рецептора 1 (LRH-1) рассматривали в качестве одного из орфановых ЯР, пока не было установлено, что лигандом к указанному рецептору выступают фосфолипиды. В исследованиях с участием мышей с делецией гена, кодирующего синтез LRH-1, была продемонстрирована роль данного рецептора в регуляции гомеостаза ЖК. Так, у этих мышей отмечалось увеличение доли гидрофильных ЖК в составе пула ЖК. Кроме того, у мышей с делецией гена LRH-1 наблюдалось уменьшение экспрессии ряда транспортных систем гепатоцитов, ЯР и протеинов, а именно NTCP, BSEP, MRP3, MRP2, Mdr2, FXR и SHP. Объяснение такого феномена находят в прямой активации экспрессии BSEP, MRP3, FXR и SHP под действием LRH-1, а также в опосредованном влиянии LRH-1 на экспрессию регулируемых FXR генов.

Вопрос о том, являются ли мыши с делецией гена LRH-1 более чувствительными к повреждению печени при холестазах (вследствие уменьшения экспрессии транспортеров ЖК) или, напротив, более резистентными к такому повреждению (за счет изменения состава пула ЖК с увеличением количества гидрофильных ЖК), требует дальнейшего изучения.

Как говорилось выше, HNF-4 участвует в регуляции экспрессии NTCP посредством уменьшения экспрессии HNF-1. Кроме того, этот белок принимает участие в каскаде реакций, запускаемых активацией FXR и ведущих к угнетению активности ключевых ферментов синтеза ЖК, CYP7A1 и CYP8B1. Он регулирует также базальную и стимулированную активацией PXR и CAR экспрессию сульфотрансферазы 2a (SULT2A1).

В дополнение к перечисленным эффектам HNF-4 способен опосредованно регулировать активность ряда транспортных систем и ферментов гепатоцитов посредством изменения экспрессии PXR, CAR и FXR [23].

Прегнановый X рецептор (NR1H2)

Прегнановый X рецептор (PXR) был впервые выявлен у мышей в 1998 г. Впоследствии этот ЯР

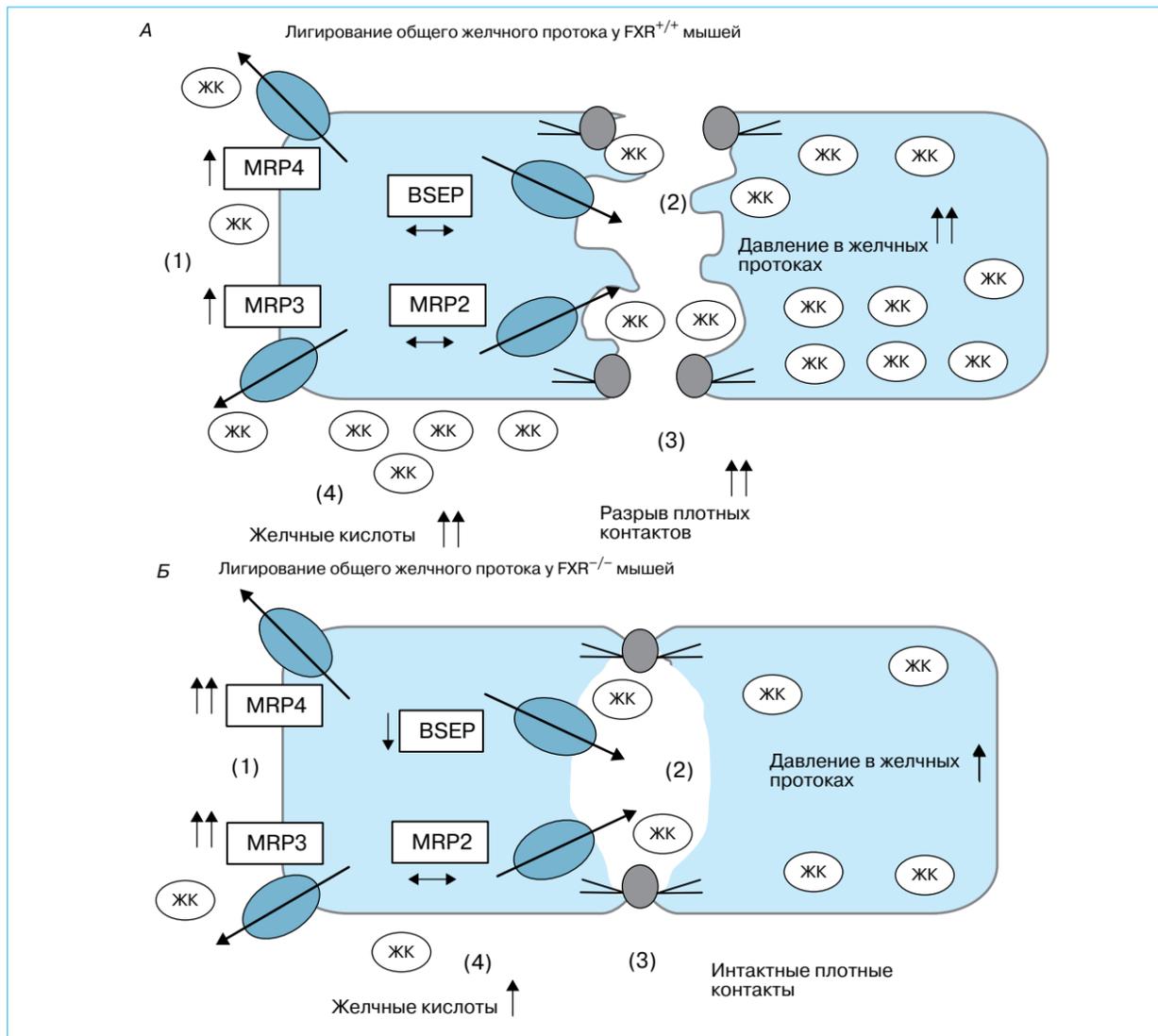


Рис. 3. Предполагаемые изменения в гепатоцитах $FXR^{+/+}$ и $FXR^{-/-}$ мышей после лигирования общего желчного протока (по Crawford J.M. и соавт., 2003).
 А – после лигирования общего желчного протока у $FXR^{+/+}$ мышей происходит (1) компенсаторное увеличение экспрессии MRP3 и MRP4. Сохраняется экспрессия BSEP на каналикулярной мембране. Лигирование общего желчного протока приводит к (2) увеличению давления в желчных протоках, (3) разрыву плотных контактов между гепатоцитами и увеличению содержания ЖК в сыворотке крови вследствие трансклеточного поступления желчи в кровотоки.
 Б – после лигирования общего желчного протока у $FXR^{-/-}$ мышей происходит (1) выраженное в большей степени, чем у $FXR^{+/+}$ мышей, компенсаторное увеличение экспрессии MRP3 и MRP4. Экспрессия BSEP в значительной степени регулируется FXR и, следовательно, снижена у $FXR^{-/-}$ мышей. Таким образом, лигирование общего желчного протока у $FXR^{-/-}$ мышей приводит: (2) к менее выраженному увеличению давления в желчных протоках, (3) сохранению структуры плотных контактов между гепатоцитами, (4) менее выраженному увеличению содержания ЖК в сыворотке крови и, как следствие, в гепатоцитах. MRP2, MRP3, MRP4 – белки, ассоциированные с множественной лекарственной резистентностью 2, 3, 4; BSEP – экспортирующая помпа ЖК

был обнаружен в ткани печени человека и назван рецептором стероидных гормонов и ксенобиотиков (SXR) или рецептором, активируемым прегненоном (PAR).

В отличие от других рецепторов стероидных гормонов (например, эстрогеновых рецепторов α и β), которые избирательно взаимодействуют

со своими лигандами, лиганды PXR отличаются неоднородностью структуры и включают: лекарственные препараты, лекарственные травы и биологически активные добавки. К первой группе, в частности, относят антимикробные (рифампицин, клотримазол), противоопухолевые (циклофосфамид, тамоксифен), противовоспалительные (дек-

саметазон), гипотензивные (нифедипин, спиронолактон) препараты и ряд других лекарственных средств. Среди лекарственных трав, способных активировать PXR, следует прежде всего назвать зверобой и полинезийский перец. К категории слабых активаторов PXR относят также содержащиеся в биологически активных добавках витамины K_2 и E. Кроме того, лигандами PXR являются ЖК, промежуточные продукты синтеза ЖК и эстрогены. PXR регулирует транскрипцию генов, кодирующих белки, ответственные за метаболизм, транспорт и элиминацию перечисленных выше соединений [24].

Высокий уровень экспрессии PXR наблюдается в ткани печени, тонкой и ободочной кишке. Интересным представляется тот факт, что указанные ткани отличаются также наиболее высокой экспрессией цитохрома P450 3A (CYP3A) – фермента, ответственного за гидроксилирование ЖК. В небольших количествах РНК PXR обнаруживается в ткани молочной железы людей (как здоровой, так и опухолевой) [25].

Другая особенность PXR заключается в специфичности лигандов этого рецептора у различных видов. Так, рифампицин служит мощным специфичным активатором PXR у человека, в то время как специфичным активатором PXR у крыс является синтетический антагонист глюкокортикоидных рецепторов – прегненолон-16 α -карбонитрил. В результате структурного и функционального анализа PXR человека и крыс было сделано предположение о том, что видовая принадлежность этого рецептора выступает определяющим фактором в видовой специфичности лигандов PXR.

Несмотря на то, что PXR изначально оценивался как «рецептор ксенобиотиков», вскоре после его открытия в литературе стали появляться данные о важной роли PXR как рецептора желчных кислот, которые представляют собой конечные продукты метаболизма холестерина [24]. Тем не менее, этот путь активации PXR, по-видимому, не является единственным. Установлено, что транскрипцию гена, кодирующего синтез PXR, инициирует FXR, активированный ЖК [25].

Как известно, избыток ЖК приводит к их повреждающему действию на ткань печени. Так, в исследованиях на животных было показано, что вторичная ЖК – литохолевая кислота (LCA) способна вызывать развитие холестаза; предполагают, что эта ЖК может оказывать аналогичное действие и у людей.

В ряде работ продемонстрировано, что PXR является своеобразным сенсором LCA и ее метаболитов, а также играет важную роль в процессе детоксикации ЖК [24]. Увеличение содержания LCA и/или ее метаболитов приводит к опосредованному PXR угнетению активности CYP7A1 и, как следствие, остановке синтеза ЖК. Другим эффектом, изменяющим содержание этих ЖК,

служит индукция экспрессии транспортера органических анионов 2 (OATP2), что, в свою очередь, сопровождается увеличением поступления LCA и других ЖК из просвета синусоидов в гепатоциты, где осуществляются реакции гидроксилирования ЖК с участием ферментов семейства CYP3A (I фаза детоксикации). Таким образом, указанные реакции представляют собой один из возможных механизмов устранения повреждающего действия ЖК, реализующихся после активации PXR.

Второй механизм подразумевает интенсификацию конъюгации ЖК с участием ферментов *глутатион-S-трансфераз* (GST), *УДФ-глюкуронилтрансфераз* (УДФ-ГТ) и *сульфотрансфераз* (SULTs) – II фаза. В результате перечисленных выше реакций ЖК становятся более гидрофильными, что облегчает их выделение с помощью транспортеров (III фаза) в желчь или мочу [25].

Рецептор витамина D (NR1H1)

Другим ЯР, который влияет на метаболизм и транспорт ЖК у пациентов с холестазом, служит *рецептор витамина D* (VDR). Он участвует не только в обмене кальция и фосфора, метаболизме костной ткани, но и регулирует функции иммунной системы, рост и дифференцировку клеток.

В качестве лиганда VDR выступает активная форма витамина D_3 , 1- α , 25-дигидроксивитамин D_3 . Активация витамина D_3 происходит в печени, где с участием стерол-25-гидроксилазы витамин D_3 превращается в 25-гидроксивитамин D_3 . Впоследствии в результате реакции, опосредованной 1- α -гидроксилазой, в почках образуется активная форма витамина D_3 , 1- α , 25-дигидроксивитамин D_3 (кальцитриол). Последним ферментом, участвующим в метаболизме витамина D_3 , служит *24-гидроксилаза* (CYP24A1). Этот фермент катализирует реакцию превращения кальцитриола в 1 α , 24-, 25-тригидроксивитамин D_3 – неактивную форму витамина D_3 , которая выводится почками. Известно, что VDR обладает способностью регулировать содержание витамина D_3 в организме; так, по механизму отрицательной обратной связи VDR угнетает активность 1- α -гидроксилазы и потенцирует транскрипцию гена, кодирующего синтез CYP24A1 [26].

Экспрессия VDR определяется главным образом в почках, кишечнике и костной ткани. В небольших количествах он обнаруживается и во многих других тканях организма. Так, в исследованиях с участием крыс было показано, что мРНК VDR и VDR определяются в ткани печени этих грызунов, причем в основном в непаренхиматозных клетках (клетках Купфера и звездчатых клетках), а также в эпителиальных клетках желчных протоков [27]. Интересно, что экспрессия

VDR в ткани печени мышей не подтверждена ни в одном из имеющихся на сегодняшний день исследований, в то время как в ткани печени человека содержатся мРНК VDR и сам белок [28]. Эти данные были впоследствии подтверждены результатами исследования, выполненного S. Nap и соавт., которые продемонстрировали, что мРНК и VDR содержатся в гепатоцитах человека [26].

VDR расположен в цитозоле и после взаимодействия с лигандом транспортируется в ядро клетки, где образует гетеродимер с RXR α . Этот комплекс в дальнейшем взаимодействует с элементами ответа (*response elements*), содержащими прямые повторы AGGTCA, разделенные тремя или четырьмя нуклеотидами (DR3, DR4), или обращенные повторы (*everted repeats*), разделенные шестью нуклеотидами (ER6), которые расположены в области промоторов генов, кодирующих, в частности, синтез CYP3A4.

В пользу влияния VDR на метаболизм и транспорт ЖК свидетельствуют данные S. Nap и соавт. о взаимодействии VDR с HNF-4 α и связывании комплекса VDR/RXR α с промотором гена, кодирующего синтез CYP7A1, что приводит к уменьшению активности этого фермента и, как следствие, синтеза ЖК. Исследователи предполагают три возможных механизма угнетения экспрессии гена, кодирующего синтез CYP7A1, под действием VDR. Во-первых, взаимодействие VDR с BARE-I (*bile acid response element-1*), расположенном в области промотора гена CYP7A1, может повлиять на взаимодействие HNF4 α с BARE-II. Это, в свою очередь, ведет к блокаде связывания коактиватора *стероидного рецептора-1* (SRC-1), белка, взаимодействующего с глюкокортикоидным рецептором-1 (GRIP-1), и коактиватора 1 α рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом γ (PGC-1 α) с VDR и RXR α . Во-вторых, VDR, по-видимому, выступает как конкурентный агонист HNF-4 α и может препятствовать связыванию последнего с BARE-II, что приводит к угнетению транскрипции гена CYP7A1. В-третьих, взаимодействие VDR с рядом коактивирующих соединений может препятствовать связыванию последних с HNF-4 α (так называемый «эффект выключения» – *quelching effect*) [26].

Более того, установлено, что VDR подавляет вызванную активацией LXR индукцию транскрипции гена, кодирующего синтез CYP7A1. Также VDR взаимодействует с FXR и угнетает экспрессию генов, регулируемых FXR, а именно генов, кодирующих SHP, BSEP и транспортер ЖК в подвздошной кишке. Тем не менее, ни один из описанных двух механизмов, очевидно, не может регулировать экспрессию гена CYP7A1 у человека, поскольку LXR не участвует в активации экспрессии этого гена, а FXR в соответствии с данными, представленными ранее, лишь опосредованно угнетает экспрессию гена CYP7A1 [26].

Результаты недавно выполненного исследования показывают, что VDR обладает большим аффинитетом к LCA, чем PXR и, как следствие, в большей степени индуцирует экспрессию CYP3A4 в гепатоцитах и кишечнике. В условиях холестаза увеличение содержания LCA в гепатоцитах приводит к активации VDR и угнетению синтеза ЖК, а также активации конъюгации LCA с участием SULT2A1 [29].

Как указывалось выше, в результате реакций гидроксилирования ЖК (I фаза детоксикации) последние становятся более гидрофильными и менее токсичными, что ведет к увеличению их выделения с мочой. Метаболизм ЖК, как и многих лекарственных препаратов и ксенобиотиков, протекает с участием фермента CYP3A4, который катализирует реакции гидроксилирования ЖК в положениях 6 α , 1 β и C22. Регуляция экспрессии этого фермента осуществляется при участии не только VDR, но и PXR, CAR и FXR, в качестве лигандов к которым выступают ксенобиотики, лекарственные препараты и ЖК.

Таким образом, ЖК представляют собой не только субстраты CYP3A4, но и активаторы экспрессии этого фермента. Например, было установлено, что введение гидрофобной LCA приводит у мышей дикого типа к активации экспрессии сур3a11 (гомолог CYP3A4), в то время как у мышей с делецией гена, кодирующего синтез сур3a11, такой эффект не наблюдается [29]. Активность сур3a11 в кишечнике регулируется VDR. Лиганды FXR (в частности, хенодезокси-холевая кислота) также увеличивают экспрессию сур3a11, причем этот механизм не зависит от активации PXR. Индукцией транскрипции генов, кодирующих синтез CYP3A4 и сур3a11, сопровождается и накопление ЖК в гепатоцитах при обструктивном холестазе.

Необходимо отметить, что FXR не участвует в регуляции активности этих ферментов при обструктивном холестазе у мышей, более того, делеция гена FXR сопровождается увеличением экспрессии сур3a11 и, как следствие, повышением скорости детоксикации ЖК после лигирования общего желчного протока.

II фаза детоксикации ЖК подразумевает конъюгацию последних с глутатионом или осуществление реакций их сульфатирования. Одним из ключевых ферментов этой фазы метаболизма ЖК являются сульфотрансферазы, регуляция экспрессии которых осуществляется с участием VDR, а также FXR, PXR и CAR. В исследованиях у грызунов было выявлено, что перечисленные выше ЯР взаимодействуют с последовательностью нуклеотидов – обращенным повтором нуклеотидов (IR-0), расположенной в области промотора гена, кодирующего синтез одного из типов SULT2A1. Следовательно, можно предположить, что активированные ЖК ЯР способствуют увели-

чению активности SULTs, что приводит к уменьшению токсического действия ЖК на печень.

Другими ферментами, участвующими во II фазе детоксикации ЖК, служит семейство УДФ-глюкуронилтрансфераз, а именно UGT2B4 и UGT2B7. Так, известно, что ЖК увеличивают активность UGT2B4 посредством активации FXR. Влияние ЖК на активность UGT2B7 в настоящее время не изучено [30].

Кроме перечисленных выше эффектов, VDR регулирует экспрессию базолатеральных транспортных систем, обеспечивающих транспорт ЖК и ряда других соединений из гепатоцитов в систему воротной вены. Т.С. McCarthy и соавт. показали, что ген, кодирующий синтез MRP3, содержит элемент ответа VDR в области промотора, а его транскрипция может быть активирована не только LCA, но и кальцитриолом [31]. Однако следует отметить, что индукция экспрессии MRP3 наблюдалась только в ободочной кишке, но не в печени. VDR увеличивает также экспрессию *аниокальцевого натрий-зависимого транспортера ЖК* (ASBT).

Интересным представляется и тот факт, что VDR способен регулировать содержание ЖК в гепатоцитах и опосредованно за счет уменьшения эффектов FXR и угнетения транскрипции FXR под действием кальцитриола *in vitro*.

Таким образом, VDR регулирует транспорт и метаболизм ЖК преимущественно в кишечнике (в энтероцитах отмечается наиболее высокий уровень экспрессии VDR), а, кроме того, участвует в I и II фазах детоксикации ЖК в гепатоцитах. Применение витамина D₃ или его синтетических агонистов представляет собой один из возможных подходов к терапии холестатических заболеваний и может являться одним из направлений будущих клинических исследований [32].

Конститутивный андростан-рецептор (NR1I3)

Во много сходным по своим функциям с PXR является конститутивный андростан-рецептор (CAR), который был впервые описан как рецептор ксенобиотиков. Впоследствии было установлено, что одним из лигандов этого рецептора является фенобарбитал, а результаты более поздних исследований продемонстрировали, что и билирубин, и, возможно, ЖК могут взаимодействовать с CAR [33].

CAR наряду с PXR выступает в качестве основного регулятора I и II фаз детоксикации ЖК и влияет на экспрессию ряда генов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков и других эндогенных веществ. Так же, как и VDR, CAR располагается в цитозоле и после образования гетеродимера с RXR транспортируется в ядро клетки. Что касается I фазы детоксикации ЖК,

то CAR совместно с PXR, VDR и FXR активирует транскрипцию гена, кодирующего синтез CYP3A4. CAR взаимодействует с тем же обращенным повтором нуклеотидов (IR-0) в области промотора гена, кодирующего синтез SULT2A1 у грызунов, что и FXR, PXR и VDR. Кроме того, CAR, видимо, является основным регулятором реакций сульфатирования ЖК, поскольку в исследованиях с участием трансгенных мышей, содержащих ген CAR, было показано, что эти животные устойчивы к повреждающему действию LCA вследствие активации реакций сульфатирования. CAR увеличивает также экспрессию MRP4, базолатерального транспортера, способствующего выведению конъюгированных/сульфатированных ЖК из гепатоцитов в систему воротной вены [34]. С другой стороны, CAR участвует в регуляции активности GST и УДФ-ГТ.

Взаимодействие лигандов с CAR, как и с FXR и PXR, способствует активации транскрипции генов, кодирующих синтез MRP2.

Таким образом, CAR не только увеличивает объем и скорость детоксикации ЖК, но и способствует выведению конъюгированных ЖК из гепатоцитов [32].

Печеночный X рецептор (NR1H3, NR1H2)

Подсемейство печеночных X рецепторов (LXR), состоящее из двух видов рецепторов (LXR α и LXR β), помимо регуляции метаболизма липидов и синтеза холестерина, по-видимому, участвует в регуляции адаптивных процессов в условиях холестаза. LXR α экспрессируется главным образом в ткани печени, жировой ткани, кишечнике, почках и макрофагах, а LXR β обнаруживается во всех тканях организма. Лигандами LXR α и LXR β служат неэпигеницированные ЖК, некоторые гидроксилированные ЖК и оксистеролы.

Исследования показали, что активация LXR α у мышей сопровождается уменьшением или предотвращением повреждения печени у животных-моделей внепеченочного холестаза и у особей, получавших большие количества LCA с кормом. В качестве причины таких эффектов рассматривается возможность увеличения под влиянием LXR α экспрессии сульфотрансфераз и MRP4. Причем обращает внимание, что индукция экспрессии сульфотрансфераз отмечалась лишь у самок мышей-моделей холестаза и отсутствовала у самцов. Такой феномен пока не нашел объяснения, однако одним из возможных механизмов предполагается наличие различий в регуляции активности сульфотрансфераз половыми гормонами [35]. В соответствии с результатами исследования M. Vergeault и соавт. LXR α регулирует, кроме того, активность ферментов, участвующих в реакциях глюкуронидации ЖК [36].

Глюкокортикоидный рецептор (NR3C1)

Широко известный своими многочисленными эффектами в отношении регуляции различных систем организма *глюкокортикоидный рецептор* (GR) также, вероятно, играет роль в уменьшении повреждающего действия ЖК на печень при холестазах [37]. Лигандами этого рецептора служат *глюкокортикоиды* (ГКС) и, по данным работ Н. Такака и соавт. [38], Т. Миура и соавт. [39], *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК). Согласно результатам исследований, выполненных J.J. Eloganta и соавт. [40], D. Jung и соавт. [41], GR индуцирует транскрипцию гена, кодирующего синтез NTCP и ASBT. Этот рецептор влияет и на экспрессию *белка-переносчика анионов 2-go тина* (AE2). В пользу такого предположения свидетельствуют данные, полученные F. Arenas и соавт. [42], которые установили, что комбинированная терапия ГКС и УДХК, но не монотерапия ими сопровождается увеличением экспрессии AE2. Такой эффект, по-видимому, обусловлен взаимодействием HNF1 и GR с альтернативным промотором гена, кодирующего синтез AE2, и объясняет эффективность терапии ГКС у пациентов с ПБЦ, у которых отмечается снижение экспрессии этого транспортера. Влияние GR на активность и экспрессию ряда других транспортных систем гепатоцитов, а именно BSEP и MRP2, не нашло подтверждения в исследованиях с участием животных и с применением культур клеток.

Помимо сказанного, эффекты GR в физиологических условиях и при холестазах могут быть обусловлены и опосредованным действием этого рецептора, т. е. влиянием на уровень экспрессии других ЯР. Так, в ряде работ продемонстрировано, что GR увеличивает содержание CAR, PXR и RXR α в клетках, а также активирует транскрипцию генов, кодирующих синтез перечисленных выше белков [43, 44]. Кроме того, известно, что лиганды GR стимулируют процесс транслокации CAR из цитозоля в ядро клетки.

Возможные подходы к терапии

Накопление сведений о метаболизме и транспорте ЖК в физиологических условиях и у пациентов с холестатическими заболеваниями печени позволяет не только объяснить механизм действия препаратов, эмпирически применяемых в лечении холестаза уже в течение многих лет (например, УДХК, рифампицина и фенобарбитала), но и создать новые, возможно, более эффективные лекарственные средства [45].

Основные цели терапии холестатических заболеваний печени включают: 1) активацию транспортных систем печени; 2) интенсификацию про-

цессов детоксикации ЖК; 3) активацию альтернативных путей экскреции желчи. Следовательно, точками приложения действия лекарственных средств могут выступать ЯР и регулируемые ими гены, кодирующие синтез транспортеров ЖК, ферменты, участвующие в I и II фазах детоксикации ЖК, транспортные системы, ответственные за альтернативные пути экскреции желчи, и транспортные системы, участвующие в элиминации ЖК в почках [30].

Агонисты FXR

Принимая во внимание перечисленные выше данные о ключевой роли FXR в регуляции метаболизма и транспорта ЖК, этот ЯР представляет наибольший интерес с точки зрения таргетной терапии. В исследованиях на моделях холестаза, вызванного нарушением работы транспортных систем гепатоцитов у грызунов, были продемонстрированы положительные эффекты агонистов FXR, в частности синтетических агонистов — GW4064 и 6-этилхенодезоксихолевой кислоты (6-ECDC). Такие эффекты были обусловлены подавлением функции транспортеров ЖК, ответственных за поступление ЖК в гепатоциты, угнетением синтеза желчных кислот и активацией транспортных систем, расположенных на каналикулярной мембране печеночных клеток. Следовательно, агонисты FXR могут быть эффективны у пациентов с холестатическими заболеваниями печени, вызванными нарушением функции транспортеров ЖК, например, у лиц с наследственными дефектами транспортных систем гепатоцитов, такими, как прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, у больных с холестазом при сепсисе, при внутрипеченочном холестазах беременных.

Однако наибольшую распространенность и клиническое значение имеют холестатические заболевания, связанные с обструкцией крупных (опухоли или желчнокаменная болезнь) либо мелких (первичный склерозирующий холангит) желчных протоков, а также обусловленные дуктопенией (последние стадии ПБЦ). Нарушения экспрессии и функции транспортеров ЖК в этих условиях не являются непосредственной причиной развития указанных заболеваний, но, наиболее вероятно, представляют собой следствие повреждающего действия избытка ЖК на гепатоциты. Применение в таких условиях агонистов FXR, стимулирующих ток желчи, как уже упоминалось выше, может привести к усугублению повреждения печени из-за повышения давления в желчных протоках и разрыва контактов между холангиоцитами и в итоге к прогрессированию заболевания. Описанное действие агонистов FXR было подтверждено в многочисленных исследованиях на моделях внепеченочного холестаза у животных [32].

Таким образом, агонисты FXR следует применять с осторожностью у пациентов с холестатическими заболеваниями печени, сопровождающимися обструктивным компонентом или дуктопенией. Вопросы эффективности и безопасности использования агонистов FXR в терапии таких заболеваний на ранних стадиях (при отсутствии обструкции), а также изучение различий между механизмами действия прямых и опосредованных (например, через FGF) агонистов FXR представляют собой основной предмет проводимых в настоящее время и будущих клинических исследований [32].

Агонисты PXR и CAR

PXR и CAR выступают в качестве основных регуляторов процессов детоксикации ЖК, а значит, активация этих рецепторов — другой возможный подход к терапии холестатических заболеваний печени. Лиганды PXR и CAR применяются в лечении холестаза уже в течение многих лет, несмотря на то, что механизм их действия до недавнего времени был неизвестен. Так, например, показанием к назначению рифампицина, агониста PXR, является резистентный к терапии холестирамином кожный зуд, а агонист CAR, фенобарбитал, используется в лечении желтухи и кожного зуда у пациентов с холестазом. Наряду с уменьшением выраженности указанных симптомов, применение названных лекарственных средств сопровождается лишь умеренным улучшением показателей функции печени и вызывает развитие ряда побочных эффектов, в том числе проявления гепатотоксичности примерно у 10% пациентов [32].

Изучению механизма действия агонистов PXR и CAR у животных были посвящены многочисленные исследования последних лет. Так, было показано, что использование агонистов PXR и CAR сопровождается активацией сур3a11, SULT2A1 и ферментов, участвующих в реакциях сульфатирования ЖК, что приводит к уменьшению содержания последних в крови животных, получавших такие препараты. Кроме того, применение агонистов PXR сопровождается индукцией детоксикации билирубина посредством активации конъюгации билирубина и его экскреции.

Тем не менее, вопрос о целесообразности использования агонистов этих ЯР пока не решен, поскольку известно, что такие вещества обладают гепатотоксическим действием (по крайней мере, в условиях обструкции желчных протоков) и канцерогенным эффектом (в частности, агонисты CAR). Исследования в отношении агонистов PXR и CAR должны быть направлены на создание новых, более безопасных лекарственных средств [32].

Агонисты VDR, LXR, GR

Ряд исследователей предполагают, что применение витамина D₃ или его синтетических аналогов может являться одним из направлений будущих клинических исследований в области терапии холестатических заболеваний. Между тем довольно сложные механизмы регуляции транспорта ЖК в кишечнике и метаболизма ЖК в печени, а также отрицательное влияние на FXR делают результаты таких исследований непредсказуемыми [30].

Исследования по применению агонистов LXR не проводились, однако, учитывая известные положительные эффекты лигандов LXR, указанные вещества следует рассматривать в качестве возможных вариантов терапии рассматриваемой категории больных.

ГКС, а именно преднизолон и будесонид, могут быть назначены пациентам с ПБЦ, не отвечающим на монотерапию УДХК [32]. Но вопрос о механизме реализации положительных эффектов этих препаратов в отношении печеночных проб и гистологической картины заболевания остается открытым. В настоящее время в качестве возможных объяснений такого действия предполагают противовоспалительные эффекты ГКС или влияние на транспорт и метаболизм ЖК.

Влияние на экспрессию LRH-1 и HNF-4

В литературе нет указаний и на исследования с применением препаратов или веществ, изменяющих экспрессию LRH-1. По-видимому, это объясняется многокомпонентными эффектами агонистов и антагонистов LRH-1 в отношении различных ЯР, транспортных систем гепатоцитов и белков, что, как и в случае с лигандами витамина D, делает результаты таких исследований непредсказуемыми.

Принимая во внимание описанные выше влияния HNF-4, можно сделать заключение о его важной роли в регуляции экспрессии генов, участвующих в поддержании гомеостаза ЖК. Вместе с тем исследования с применением HNF-4 в качестве препарата для лечения холестатических заболеваний печени не проводились. Основным ограничением таких работ выступает возможность развития большого количества побочных реакций на фоне применения HNF-4, поскольку этот белок участвует в процессах органогенеза и метаболизма различных веществ [32].

Заключение

Ядерные рецепторы участвуют в метаболизме и транспорте ЖК как в физиологических условиях, так и при патологии печени, в том числе при холестазах. Отдельное значение при этом отводится регуляции указанных процессов и в гепа-

тоцитах, и в энтероцитах. В условиях холестаза в результате нарушения оттока желчи в гепатоцитах накапливаются ее компоненты, которые при увеличении их содержания в клетках печени оказывают токсическое действие и способствуют активации ряда адаптивных механизмов, подразумевающих уменьшение синтеза ЖК из холестерина, ускорение процессов детоксикации и, как следствие, усиление выведения конъюгатов ЖК из организма. Существование холестатических заболеваний служит доказательством того, что реализация перечисленных выше механизмов, по-видимому, является недостаточной для предотвращения развития холестаза. Таким образом, усиление этих адаптивных процессов посредством применения лигандов ЯР в настоящее время рассматривается в качестве одного из возможных подходов к лечению пациентов с холестатическими заболеваниями печени.

Некоторые лиганды ЯР, например рифампицин, фенобарбитал и ряд препаратов растительного происхождения, используются в терапии холестаза в течение многих десятилетий. Показания к их назначению были сформулированы на основании эмпирических данных задолго до установления конкретных механизмов действия этих

лекарственных средств. Однако нельзя не отметить тот факт, что при определенных условиях, в частности наличии обструкции желчных протоков или дуктопении, которая наблюдается не только при внепеченочном холестазе, но и при первичном склерозирующем холангите, финальных стадиях ПБЦ, применение лигандов ЯР может сопровождаться ухудшением течения заболевания и углублением поражения печени.

В настоящее время в литературе опубликованы результаты нескольких работ с использованием культур клеток, моделей заболеваний на животных, а также клинических исследований эффективности и безопасности лигандов ЯР. Данные некоторых из них являются противоречивыми и иногда не оправдывают ожидания исследователей. Тем не менее, продолжение изучения механизмов регуляции транспорта и метаболизма ЖК под действием ЯР позволит не только объяснить и уточнить характер взаимодействия последних с транспортными системами гепатоцитов, но и добиться более успешных результатов в отношении разработки и внедрения в практику новых препаратов для лечения холестатических заболеваний печени.

Список литературы

- Холестаз: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина, Е.Н. Широковой. - М.: СИМК, 2012. - 176 с.
- Cholestasis: Manual for physicians / ed. V.T. Ivashkin, Ye.N. Shirokova. - M.: SIMK, 2012. - 176 p.
- Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. - 2-е изд. - М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. - 165 с.
- Liver and biliary tract diseases: Manual for physicians / ed. V.T. Ivashkin. - 2 ed. - M.: Publishing house «M-Vesti», 2005. - 165 p.
- Yue J. Cui, Lauren M. Aleksunes, Yuji Tanaka et al. Compensatory induction of liver efflux transporters in response to ANIT-induced liver injury is impaired in FXR-null mice // Toxicological Sciences. - 2009. - Vol. 1, N 110. - P. 47-60.
- Ивашкин В.Т. Надинская М.Ю. Заболевания печени, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза // Consilium. - 2002. - № 11. - С. 44-45.
- Ivashkin V.T. Nadinskaya M.Yu. Liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome // Consilium. - 2002. - N 11. - P. 44-45.
- James L., Boyer M.D. New perspectives for the treatment of cholestasis (Lessons from basic science applied clinically) // J. Hepatol. - 2007. - Vol. 3, N 46. - P. 365-371.
- Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. - М.: Изд. Дом «М-Вести», 2001. - 32 с.
- Autoimmune liver diseases in practice of a clinician / ed. V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov. - M.: Publishing house «M-Vesti», 2001. - 32 p.
- Trauner M., Meier P.J., Boyer J.L. Molecular pathogenesis of cholestasis // N. Eng. J. Med. - 1998. - N 339. - P. 1217-1227.
- Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2010. - Т. 20, № 4. - С. 7-15.
- Ivashkin V.T. Nuclear receptors and liver disease // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. - 2010. - Vol. 20, N 4. - P. 7-15.
- Linja M.J., Porkka K.P., Kang Z. et al. Expression of androgen receptor coregulators in prostate cancer // Clin. Cancer Res. - 2004. - Vol. 3, N 10. - P. 1032-1040.
- Klinge C.M., Bodenner D.L., Desai D. et al. Binding of type II nuclear receptors and estrogen receptor to full and half-site estrogen response elements *in vitro* // Nucleic Acids Res. - 1997. - Vol. 10, N 25. - P. 1903-1912.
- Seol W., Choi H.S., Moore D.D. Isolation of proteins that interact specifically with the retinoid X receptor: two novel orphan receptors // Mol. Endocrinol. - 1995. - N 9. - P. 72-85.
- Forman B.M., Goode E., Chen J. et al. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites // Cell. - 1995. - N 81. - P. 687-693.
- Makishima M., Okamoto A.Y., Repa J.J. et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids // Science. - 1999. - N 284. - P. 1362-1365.
- Parks D.J., Blanchard S.G., Bledsoe R.K. et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor // Science. - 1999. - N 284. - P. 1365-1368.
- Yan Zhu, Fei Li, Grace L. Guo. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine // Pharmacol. Res. - 2011. - Vol. 4, N 63. - P. 259-265.
- Kullak-Ublick G.A., Stieger B., Meier P.J. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease // Gastroenterology. - 2004. - N 126. - P. 322-342.
- Marschall H.U., Wagner M., Zollner G. et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans // Gastroenterology. - 2005. - N 129. - P. 476-485.
- 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.
- Kuznetsova Ye.L., Shirokova Ye.N. Hepatobiliary transporters (OATP2 and BSEP) in liver tissue at cholestatic liver diseases on a treatment background // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. - 2007. - Vol. 17, N 2. - P. 28-34.
- Stedman C., Liddle C., Coulter S. et al. Benefit of farnesoid X receptor inhibition in obstructive cholestasis // PNAS. - 2006. - Vol. 103, N 30. - P. 1323-1328.
- Wagner M., Fickert P., Zollner G. et al. Role of farnesoid X receptor in determining hepatic ABC transporter expression and liver injury in bile duct-ligated mice // Gastroenterology. - 2003. - N 125. - P. 825-838.
- Crawford J.M. Pathology of cholestasis // Molecular pathogenesis of cholestasis / Eds. M. Trauner, P.L.M. Jansen. - Georgetown, TX: Landes Bioscience, 2003. - P. 149-169.
- Soroka C.J., Lee J.M., Azzaroli F., Boyer J.L. Cellular localization and up-regulation of multidrug resistance-associated protein 3 in hepatocytes and cholangiocytes during obstructive cholestasis in rat liver // Hepatology. - 2001. - N 33. - P. 783-791.
- Zollner G., Fickert P., Silbert D. et al. Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis // J. Hepatol. - 2003. - N 38. - P. 717-727.
- Zhang B., Xie W., Krasowski M.D. PXR: a xenobiotic receptor of diverse function implicated in pharmacogenetics // Pharmacogenomics. - 2008. - Vol. 11, N 9. - P. 1695-1709.
- Jonkera J.W., Liddle C., Downes M. FXR and PXR: Potential therapeutic targets in cholestasis // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. - 2012. - N 130. - P. 147-158.
- Han S., Chiang J.Y.L. Mechanism of vitamin D receptor inhibition of cholesterol 7 α -hydroxylase gene transcription in human hepatocytes // DMD. - 2009. - Vol. 37, N 3. - P. 469-478.
- Segura C., Alonso M., Fraga C. et al. Vitamin D receptor ontogenesis in rat liver // Histochem. Cell Biol. - 1999. - N 112. - P. 163-167.
- Berger U., Wilson P., McClelland R.A. et al. Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - N 67. - P. 607-613.
- Matsubara T., Yoshinari K., Aoyama K. et al. Role of vitamin D receptor in the lithocholic acid-mediated CYP3A induction *in vitro* and *in vivo* // Drug. Metab. Dispos. - 2008. - N 36. - P. 2058-2063.
- Zollner G., Marschall H.U., Wagner M., Trauner M. Role of nuclear receptors in the adaptive response to bile acids and cholestasis: Pathogenetic and therapeutic considerations // Mol. Pharm. - 2006. - Vol. 3, N 3. - P. 231-251.
- McCarthy T.C., Li X., Sinal C.J. Vitamin D receptor-dependent regulation of colon multidrug resistance-associated protein 3 gene expression by bile acids // J. Biol. Chem. - 2005. - Vol. 24, N 280. - P. 23232-23242.
- Zollner G., Trauner M. Nuclear receptors as therapeutic targets in cholestatic liver diseases // Br. J. Pharmacol. - 2009. - N 156. - P. 7-27.
- Saini S.P.S., Sonoda J., Xu L. et al. A novel constitutive androstane receptor-mediated and CYP3A-

independent pathway of bile acid detoxification // Mol. Pharmacol. - 2004. - N 65. - P. 292-300.

- Assem M., Schuetz E.G., Leggas M. et al. Interactions between hepatic MRP4 and Sult2a as revealed by the constitutive androstane receptor and MRP4 knockout mice // J. Biol. Chem. - 2004. - Vol. 21, N 279. - P. 22250-22257.
- Uppal H., Saini S.P., Moschetta A. et al. Activation of LXRs prevents bile acid toxicity and cholestasis in female mice // Hepatology. - 2007. - Vol. 2, N 45. - P. 422-432.
- Verreault M., Senekeo-Effenberger K., Trottier J. et al. The liver X-receptor alpha controls hepatic expression of the human bile acid-glucuronidating UGT1A3 enzyme in human cells and transgenic mice // Hepatology. - 2006. - Vol. 2, N 44. - P. 368-378.
- Ивашкин В.Т. Иммунный гомеостаз и иммунные заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2009. - Т. 19, № 3. - С. 4-12.
- Ivashkin V.T. Immune homeostasis and immune liver diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. - 2009. - Vol. 19, N 3. - P. 4-12.
- Tanaka H., Makino I. Ursodeoxycholic acid-dependent activation of the glucocorticoid receptor // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1992. - Vol. 2, N 188. - P. 942-948.
- Miura T., Ouchida R., Yoshikawa N. et al. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF-kappaB-dependent transcription by ursodeoxycholic acid // J. Biol. Chem. - 2001. - Vol. 50, N 276. - P. 47371-47378.
- Eloranta J.J., Jung D., Kullak-Ublick G.A. The human Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide gene is activated by glucocorticoid receptor and peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , and suppressed by bile acids via a small heterodimer partner-dependent mechanism // Mol. Endocrinol. - 2006. - Vol. 1, N 20. - P. 65-79.
- Jung D., Fantin A.C., Scheurer U. et al. Human ileal bile acid transporter gene ASBT (SLC10A2) is transactivated by the glucocorticoid receptor // Gut. - 2004. - Vol. 1, N 53. - P. 78-84.
- Arenas F., Hervias I., Uriz M. et al. Combination of ursodeoxycholic acid and glucocorticoids upregulates the AE2 alternate promoter in human liver cells // J. Clin. Invest. - 2008. - Vol. 2, N 118. - P. 695-709.
- Pascussi J.M., Drocourt L., Fabre J.M. et al. Dexamethasone induces pregnane X receptor and retinoid X receptor-alpha expression in human hepatocytes: synergistic increase of CYP3A4 induction by pregnane X receptor activators // Mol. Pharmacol. - 2000. - Vol. 2, N 58. - P. 361-372.
- Pascussi J.M., Gerbal-Chaloin S., Drocourt L. et al. The expression of CYP2B6, CYP2C9 and CYP3A4 genes: a tangle of networks of nuclear and steroid receptors // Biochim. Biophys. Acta. - 2003. - Vol. 3, N 1619. - P. 243-253.
- Geier A., Wagner M., Dietrich C.G., Trauner M. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration // Biochim. Biophys. Acta. - 2007. - N 1773. - P. 283-308.

Телапревир: возможности применения у отдельных групп больных

М.В. Маевская, И.Н. Тихонов, В.Т. Ивашкин

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

Telaprevir: options of application in separate patient groups

M.V. Mayevskaya, I.N. Tikhonov, 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. Рассмотреть возможности применения теллапревира у больных с 1-м генотипом хронического гепатита С (ХГС), представляющих определенные трудности в лечении, у лиц, имевших опыт противовирусной терапии, пациентов с циррозом печени, в том числе, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, а также после нее, у пациентов с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека, а также нефрологических больных, находящихся на заместительной почечной терапии.

Основные положения. Введение в схему лечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 1-го генотипа, ингибитора NS3/4A протеазы – теллапревира – в течение 12 нед позволило значительно повысить эффективность терапии. Доказана возможность сокращения продолжительности противовирусной терапии (ПВТ) до 24 нед, исходя из динамики вирусной нагрузки во время ПВТ, а именно наличия продленного быстрого вирусологического ответа (неопределяемая РНК HCV на 4-й и 12-й неделе лечения) у лиц, ранее не получавших ПВТ, а также в группах, как правило, представляющих трудности для лечения (пациенты с рецидивом ХГС или отсутствием ответа/частичным ответом на предшествующую ПВТ).

The aim of review. To discuss potential of telaprevir application in patients with the 1-st genotype of chronic hepatitis C (CHC) representing certain difficulties in treatment, in patients having antiviral therapy experience, patients with liver cirrhosis, including, those, enrolled to liver transplantation waiting list, and after liver transplantation, in patients with human immunodeficiency virus coinfection, as well as nephrologic patients receiving renal substitution therapy.

Key points. Adding of NS3/4A protease inhibitor telaprevir to treatment mode for patients infected with 1-st genotype of hepatitis C virus for 12 wks allowed to increase treatment response rate considerably. The potential of decreasing of antiviral therapy (AVT) duration to 24 wks is proved, based on dynamics of viral load at AVT, at week 4 and 12 of treatment in patients who receiving no AVTs earlier, and in groups, representing as a rule, difficulty for treatment (patients with CHC relapse or absence the response/incomplete response to previous AVT).

Patients with liver cirrhosis who represent quite heterogenic group require special approach. AVT in patients with compensated cirrhosis, those, enrolled to liver transplantation waiting list (if MELD index ≤ 18 and Child-Pugh score ≤ 8 points), with good efficacy

Тихонов Игорь Николаевич – врач-терапевт отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Университетская клиническая больница № 2, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: antihbs@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Tikhonov Igor N – doctor-physician of hepatology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: antihbs@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 «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

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

В особом подходе нуждаются больные циррозом печени, которые представляют собой достаточно неоднородную группу. В настоящее время возможно проведение ПВТ у лиц с компенсированным циррозом, в том числе находящихся в Листе ожидания трансплантации печени (при условии MELD ≤ 18 и ≤ 8 баллов по Child-Pugh), с хорошей эффективностью и достаточным профилем безопасности лечения.

Известными факторами риска смерти или тяжелых нежелательных явлений являются уровень тромбоцитов менее 100 000 кл./мкл, концентрация сывороточного альбумина ниже 35 г/л, а также градиент печеночного венозного давления, превышающий 10 мм рт. ст.

Продолжается изучение возможностей применения теллапревира для лечения пациентов с рецидивом ХГС в посттрансплантационном периоде, лиц с хронической болезнью почек, включая находящихся на заместительной почечной терапии. Первичные сведения, полученные в исследованиях, посвященных данным проблемам, дают возможность надеяться на расширение показаний и возможностей применения трехкомпонентной ПВТ.

Заключение. Согласно результатам проведенных исследований, включение теллапревира в схему лечения пациентов с 1-м генотипом хронического гепатита С повышает эффективность терапии в группе больных с неудачным опытом ПВТ, выраженным фиброзом или циррозом печени, а также открывает новые возможности лечения пациентов из Листа ожидания трансплантации печени, после ее проведения и в группе страдающих хронической болезнью почек.

Ключевые слова: ингибиторы протеазы, теллапревир, хронический гепатит С, 1-й генотип, рецидив, продленный быстрый вирусологический ответ, цирроз печени, трансплантация, хроническая болезнь почек, гемодиализ.

Около 170 млн человек на Земле инфицировано вирусом гепатита С (HCV) [9]. Хроническая HCV-инфекция является одной из главных причин развития цирроза печени и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), 5-летний кумулятивный риск развития которой у больных циррозом достигает 17% [14, 16, 28]. *Хронический гепатит С* (ХГС) – одна из самых распространенных причин смерти от заболеваний печени, а цирроз в исходе ХГС является наиболее частым показанием к трансплантации печени в странах Западной Европы и США [46, 48, 53].

Спонтанное выздоровление от острого гепатита С отмечается у 30% больных. Прогрессирование фиброза печени при трансформации процесса в хроническую форму происходит медленно, но постоянно и составляет от 0,10 до 0,13 ед/год, при естественном течении заболевания цирроз печени формируется через 15–20 лет от момента

and adequate treatment safety profile is now available.

Known risk factors of death or severe adverse events are level of platelets under 100 Gi/L, serum albumin level less than 3,5 g/dl, and HVPG ≥ 10 mm Hg.

Studying of telaprevir application options for treatment of patients with CHC relapse in post-transplantation period, patients with chronic renal disease, including those, receiving renal substitution therapy is still in progress. The primary data received in studies, devoted to these issues, enable to expect expansion of indications and options of three-componential AVT application.

Conclusion. According to data of original studies, inclusion of telaprevir in treatment mode of patients with 1-st genotype of chronic hepatitis C increases treatment response rate in group of patients with unsuccessful AVT experience, severe fibrosis or liver cirrhosis, and unseals new options of treatment of patients from the liver transplantation waiting list, after transplantation and in group of chronic renal disease.

Key words: protease inhibitors, telaprevir, chronic hepatitis C, 1-st genotype, relapse, prolonged rapid virologic response, liver cirrhosis, transplantation, chronic disease of kidneys, hemodialysis.

инфицирования [44]. Эрадикация HCV и достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) являются первичными конечными точками *противовирусной терапии* (ПВТ), которые ассоциированы с лучшим прогнозом больных и отсутствием осложнений ХГС, в первую очередь развития ГЦК [7, 10, 22, 44, 54].

В течение последнего десятилетия стандартная схема ПВТ у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, предполагала назначение *пегулированного интерферона α -2a* (Пег-ИФН- α -2a) или α -2b в сочетании с рибавирином в течение 48 нед, однако частота достижения УВО среди пациентов, ранее не получавших лечения, не превышала 40–50% [23, 26]. Определение структуры белков HCV, понимание репликационных процессов вируса и его жизненного цикла создало предпосылки для разработки препаратов с прямым противовирусным действием (DDAs, *direct acting antivirals*), позволяющих значительно повысить

частоту достижения УВО и сократить продолжительность лечения ХГС [33, 34, 38].

Одной из точек приложения действия препаратов указанной группы являются вирусные протеазы NS2 и NS3/4A, участвующие в посттрансляционном этапе репликации HCV — цис- и транс-расщеплении полипротеинов вируса. NS3 — это многофункциональный белок, включающий в себя домен сериновой протеазы (примерно в 180 аминокислотных последовательностей) на N-конце и домен хеликазы/нуклеотид-трифосфатазы на C-конце, последний входит в состав репликационного комплекса вирусной РНК. Белок NS3 обладает типичной химотрипсиноподобной активностью, а NS4A является кофактором для его протеазной активности. Областью распознавания для фермента является последовательность Asp/Glu/XXXXCys/Thr-Ser/Ala. Протеаза NS3/NS4A расщепляет полипротеин в четырех последовательных активных участках с образованием N-концевых белков NS4A, NS4B, NS5A и NS5B.

Телапревир (VX-950) является мощным ингибитором сериновой NS3/4A протеазы с хорошей биодоступностью при пероральном приеме. Альфа-кетонамидный участок молекулы телапревира ковалентно связывается с активным центром вирусной протеазы и таким образом блокирует дальнейшую репликацию вирусных частиц [41]. Препарат прошел 3 фазы клинических исследований и в мае 2011 г. был зарегистрирован и одобрен FDA для лечения пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа, ранее не получавших лечения или имевших неудачный опыт терапии по стандартной схеме. В феврале 2013 г. телапревир разрешен к применению и поступил в продажу в России.

Исследования I–III фазы

Исследования I фазы проводились в 2004–2005 годах в 2 этапа на базе двух клинических центров в Нидерландах и одного в Германии с участием здоровых добровольцев, а также больных ХГС. В результате была продемонстрирована безопасность и эффективность назначения телапревира в составе комбинированной тройной терапии в дозе 750 мг каждые 8 ч в течение 28 дней. Кроме того, показана возможность развития мутантных телапревиррезистентных штаммов (в каталитическом домене NS3), которые, однако, оказались чувствительными к стандартной схеме ПБТ, что подтвердило целесообразность монотерапии телапревиром и необходимость трехкомпонентной схемы. Случаев вирусологического прорыва отмечено не было. За период ПБТ у каждого из пациентов развивалась, как минимум, одна нежелательная реакция, наиболее частыми были гриппоподобный синдром, общая слабость, головная боль, тошнота, анемия, депрессия и кожный зуд [31, 35].

В исследованиях II фазы (PROVE 1, 2 и 3) была доказана большая эффективность тройной схемы ПБТ с включением телапревира по сравнению со стандартной схемой для пациентов, ранее не получавших лечения. Сравнивались также результаты лечения относительно различной продолжительности как ПБТ, так и применения самого телапревира.

По данным исследования PROVE 1, частота УВО составила 41, 35, 61 и 67% в группах стандартной схемы терапии (PR48), T12/PR12, T12/PR24 и T12/PR48 соответственно, а частота *быстрого вирусологического ответа* (БВО) — 59, 81, 81% в группах T12/PR12, T12/PR24, T12/PR48 по сравнению с 8% в группе PR48, что продемонстрировало возможность сокращения курса назначения телапревира до 12 нед, а самой ПБТ — до 24 нед. Вирусологический прорыв наблюдался в 7% в группах, леченных телапревиром, причем большинство случаев зарегистрировано среди пациентов, у которых не отмечалось полной эрадикации HCV в течение лечения. Частота прекращения терапии в связи с развитием нежелательных реакций (кожная сыпь, кожный зуд, тошнота, диарея, анемия) была выше в группах, получавших телапревир (21% против 11% в контрольной группе). У 12 (7%) пациентов развилась выраженная кожная сыпь, что потребовало прекращения лечения, по сравнению с 1 случаем (1%) в контрольной группе. Средняя величина снижения гемоглобина составила 3 г/л в контрольной группе и 0,5–1 г/л сверх того в группах, получавших телапревир [36].

В исследовании PROVE 2 была показана необходимость включения рибавирина в схемы ПБТ с применением телапревира: частота достижения УВО составила 46, 36, 60, 69% в контрольной группе (PR48) и группах T12/PR12, T12/PR24, T12/PR48 соответственно, а частота достижения БВО — 13, 50, 69 и 80% в тех же группах; рецидив отмечен у 22% пациентов в контрольной группе, у 48% не получавших рибавирин и у 14 и 30% в группах T12/PR24 и T12/PR12 соответственно. Показано, что вирусологический прорыв (имевший место в период приема телапревира) связан с селекцией штаммов вируса со сниженной чувствительностью к препарату. Выявлено, что исходный уровень вирусной нагрузки является независимым предиктором ответа на ПБТ, в том числе трехкомпонентную схему лечения [25, 29].

В задачу исследования PROVE 3 входило изучение эффективности телапревира в составе трехкомпонентной схемы ПБТ для пациентов, при лечении которых по стандартной схеме (Пег-ИФН + рибавирин) в течение, как минимум, 12 нед не был получен УВО (т. е. с предшествующим неудачным опытом ПБТ). Кроме того, в данное исследование были включены пациенты с циррозом печени (16% от исследуемой когорты).

Результаты, полученные в группах T12/PR12 и T24/PR48, продемонстрировали наибольшую эффективность данных схем лечения и статистически значимо не отличались друг от друга: частота УВО составила 51 и 53% соответственно против 24 и 14% в группах T24/PR24 и PR48. В то же время, прекращение терапии ввиду развития нежелательных явлений потребовалось в меньшем количестве случаев в группе T12/PR24, чем в группе T24/PR48. Частота УВО была выше у пациентов, имевших в анамнезе рецидив ХГС (69, 76, 42 и 20% в группах T12/PR24, T24/PR48, T24/PR24 и PR48 соответственно), чем у пациентов, не ответивших на стандартную схему ПБТ (39, 38, 11 и 9% в группах T12/PR24, T24/PR48, T24/PR24 и PR48 соответственно). Рецидив заболевания реже отмечался в группах T12/PR24 и T24/PR48 (30 и 13%) в сравнении с группами T24/PR24 и PR48 (суммарно 53%). Суммарная частота рецидива составила 4% в группе T24/PR48 (4% среди пациентов с отсутствием ответа на предшествующее лечение и 0% среди пациентов с рецидивом после первого опыта ПБТ). Частота вирусологического прорыва была выше в случае 1a генотипа HCV (24% против 11% для генотипа 1b).

При проведении дополнительного анализа показано, что частота достижения УВО у больных циррозом печени была сравнима с таковой у пациентов без цирроза в исследуемой популяции (см. ниже). Регрессионный анализ выявил, что достижение УВО ассоциировано с режимом терапии T12/PR24, T24/PR48, неопределяемой РНК HCV в течение предыдущего (первичного) курса ПБТ по стандартной схеме и исходно низкой вирусной нагрузкой (<800 000 МЕ/мл). Прекращение терапии из-за развития нежелательных реакций потребовалось в меньшем количестве случаев в группе T12/PR24, чем в группе T24/PR48. Таким образом, обобщенные данные свидетельствовали о наилучшем соотношении риск–польза для схемы лечения T12/PR24 (рис. 1 и 2) [37].

В последующих исследованиях получены результаты, свидетельствующие о возможности сокращения продолжительности ПБТ для не леченных ранее пациентов в зависимости от динамики вирусной нагрузки и эрадикации HCV. Это позволило сформулировать так называемые правила проведения ПБТ в зависимости от вирусологического ответа (от англ. *response-guided therapy*, RGT) на определенных этапах лечения. В исследовании 108 (ADVANCE) на когорте из 1088 пациентов, ранее не получавших лечения, продемонстрировано отсутствие разницы в эффективности 8- и 12-недельного курса терапии телапревиром (T8/T12) в сочетании со стандартной схемой в зависимости от достижения *продленного раннего вирусологического ответа* (пРВО), т. е.

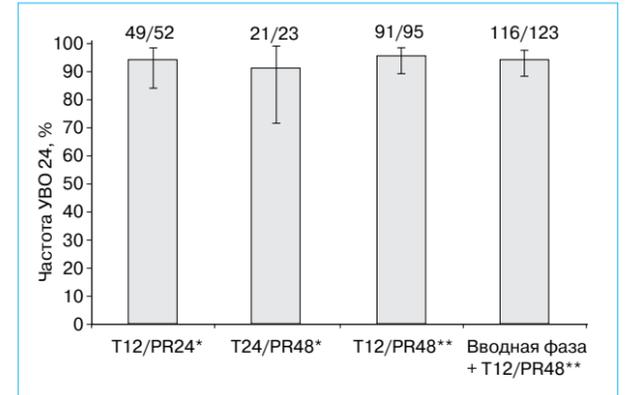


Рис. 1. Частота УВО среди пациентов с рецидивом ХГС после лечения по стандартной схеме, достигших продленного БВО при проведении трехкомпонентной ПБТ [32, 56].

Частота УВО среди пациентов с рецидивом ХГС после стандартной ПБТ в исследованиях 106/107 (*) и REALIZE (**). Вводная фаза предполагает проведение стандартной терапии в течение 4 нед перед началом терапии телапревиром. Как видно на рисунке, частота УВО во всех группах превышала 90%, и достоверных различий в эффективности указанных режимов ПБТ не выявлено

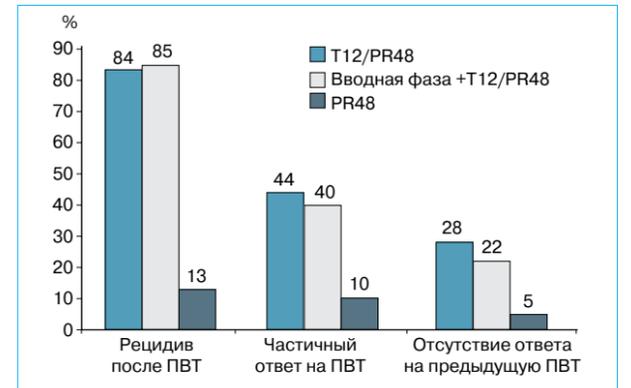


Рис. 2. Частота УВО при проведении тройной ПБТ в группах пациентов с выраженным фиброзом/циррозом печени, имевших опыт стандартной ПБТ [56]

неопределяемого уровня РНК HCV на 4-й и 12-й неделях трехкомпонентной ПБТ. Суммарно в течение 24 или 48 нед (T8-T12/PR24-48): УВО был достигнут в 75 и 69% случаев в группах T12PR и T8PR соответственно по сравнению с 44% при стандартной схеме ПБТ (PR), при этом частота пБВО составила 58 и 57% соответственно, а у 89 и 83% пациентов из групп T12PR и T8PR, имевших пБВО, наблюдался УВО. Среди пациентов, которые не достигли пБВО, в 54, 50 и 39% случаев (в группах T12PR, T8PR, PR) отмечен УВО [27].

В исследовании III фазы (ILLUMINATE) с участием 322 пациентов проведено сравнение эффективности 24- и 48-недельного курса трехкомпонентной ПБТ (T12 + PR24/PR48), ранее не получавших лечения, у 11% из которых имелся цирроз печени. Продemonстрировано достоверное

отсутствие разницы в частоте достижения УВО в группах T12/PR24 и T12/PR48 в случае наличия пБВО (92 и 88% соответственно). Таким образом, было показано, что наличие пРВО позволяет сократить длительность всего периода ПБТ до 24 нед, а в случае его отсутствия ПБТ необходимо продолжать в течение еще 36 нед по стандартной схеме (суммарно 48 нед) [49, 50].

Большого внимания заслуживают так называемые «сложные для лечения» пациенты, имевшие неудачный предшествующий опыт ПБТ по стандартной схеме, включая лиц, не ответивших на лечение, ответивших частично, а также больных с рецидивом гепатита С. Перед исследователями оставался открытым вопрос: можно ли экстраполировать правила проведения ПБТ в зависимости от достижения пРВО на данную группу пациентов.

В регистрационном исследовании C216 (REALIZE) изучалась эффективность и безопасность трехкомпонентной схемы ПБТ (T12/PR48) на группе из 662 человек, имевших неудачный опыт ПБТ. Общая частота достижения УВО составила 65% в группе T12/PR48 по сравнению с 17% в контрольной группе (PR48). Важным выводом было отсутствие достоверной разницы в эффективности так называемого вводного периода в течение 4 нед (PR4-T12PR). Большая эффективность трехкомпонентной схемы продемонстрирована на подгруппе пациентов с рецидивом ХГС, в которой частота УВО достигала 86%. Пациенты с частичным ответом на предшествующую стандартную терапию (снижение вирусной нагрузки на >2lg на 12-й неделе) продемонстрировали УВО в 57%, а пациенты с так называемым нулевым ответом — в 31% случаев.

Важно заметить, что наличие цирроза печени у пациентов с рецидивом ХГС в целом не влияло на показатели достижения УВО. В то же время частота УВО была значительно ниже в группах лиц с частичным и нулевым ответом на ПБТ на стадии цирроза и составила лишь 34 и 14% соответственно. В исследовании не рассматривалась возможность изменения продолжительности ПБТ в зависимости от наличия пБВО [56].

В дополнительных исследованиях фазы II — 106 и 107, включавших 52 пациента с рецидивом ХГС после стандартной ПБТ и наличием пБВО, которые получали тройную терапию по схеме T12/PR24, проведено ретроспективное сравнение полученных данных с результатами лечения аналогичной группы больных из исследования REALIZE. Установлено, что частота УВО выше у больных с первичным рецидивом ХГС (более 90%) независимо от длительности ПБТ (24 или 48 нед).

Сравнение данных, полученных при лечении пациентов, имевших опыт ПБТ, и лиц, не получавших лечение из ветви PR48 исследова-

ния ADVANCE и ветвей PR48 и PR4-T12PR36 исследования REALIZE, показало, что среднее снижение вирусной нагрузки на 4-й неделе ПБТ сопоставимо во всех группах двух исследований (-2,7lg, -1,4lg, -1,0lg среди пациентов с рецидивом ХГС, с частичным и нулевым ответом соответственно). Очевидным стало заключение о том, что потенциальная частота рецидива сравнима в группах как не получавших лечения, так и у имевших опыт стандартной ПБТ. Таким образом, обращают внимание следующие данные.

1. В исследовании ADVANCE среди пациентов, получавших терапию по схеме PR48, 44% ответили на ПБТ, у 18% отмечен рецидив, 19% продемонстрировали частичный ответ, у 9% вирусологического ответа не наблюдалось (что соответствовало результатам по стандартной ПБТ).

2. В том же исследовании у 60% пациентов, у которых отмечен пБВО при лечении по тройной схеме, было возможным сокращение продолжительности ПБТ до 24 нед. В последующем у 90% из них наблюдался УВО.

3. У 44 из 60% пациентов с пБВО на фоне тройной ПБТ можно было ожидать ответа на стандартную терапию. Оставшиеся 16% больных с пБВО также не ответили бы на лечение в случае использования двойной схемы ПБТ.

4. В группе не ответивших на лечение пациентов на применение интерферона у пациентов с рецидивом ХГС сопоставима с таковой в группе ответивших на стандартную терапию. В то же время при достижении пБВО пациенты из данной группы демонстрируют большую частоту УВО и таким образом назначение тройной схемы ПБТ имеет у них очевидные преимущества.

5. Ожидаемая частота УВО в группах больных, имевших опыт ПБТ и получавших лечение по схеме T12PR (74%) в исследовании REALIZE, была сравнима с фактической частотой УВО в исследовании ADVANCE (75%) — см. таблицу. Аналогично ожидаемая частота УВО среди не леченных ранее пациентов с пБВО на фоне ПБТ по схеме T12PR в исследовании ADVANCE была сопоставима с наблюдаемой частотой УВО (88–92%) в исследовании ILLUMINATE.

Был сделан важный практический вывод о том, что результаты терапии ранее не леченных пациентов (фактические и ожидаемые) можно экстраполировать на больных, имевших неудачный опыт двойной ПБТ, в том числе возможное сокращение общей продолжительности ПБТ до 24 нед в случае достижения пБВО в группах лиц с рецидивом ХГС или отсутствием ответа/частичным ответом на предшествующую ПБТ.

При дополнительном анализе результатов исследований II и III фазы (включая исследования 106 и 107) стало очевидным, что частота достижения УВО была почти одинаковой у пациентов с частичным ответом и отсутствием ответа

Частота УВО при лечении по трехкомпонентной схеме с включением теллапревира в популяции пациентов, ранее не получавших ПБТ, по сравнению с получавшими стандартную ПБТ [32]

Пациенты, имевшие опыт стандартной ПБТ	Распределение вариантов ответа на стандартную терапию к моменту ее завершения ¹ , %	Частота УВО среди пациентов, ответивших ² или не ответивших ³ на стандартную терапию	Разница между частотой УВО в группе по сравнению с результатами ПБТ для не леченных ранее пациентов
Ответ на ПБТ	44	100	44
Рецидив	18	88	16
Частичный ответ	19	61	12
Отсутствие ответа	9	33	3
Суммарная частота УВО у не леченных ранее пациентов	—	—	74*

¹ Данные из контрольной (PR) группы исследования ADVANCE; ² Частота УВО в группе пациентов, ответивших на стандартную ПБТ, принята за 100%; ³ Данные из группы, получавшей теллапревир, в исследовании REALIZE. * Сопоставимо с частотой УВО (75%) в группе не леченных ранее пациентов, получавших тройную схему ПБТ, в исследовании ADVANCE.

на стандартную ПБТ в случае достижения пБВО (62–77% и 62–71% соответственно — в среднем 68%), независимо от продолжительности лечения (24 или 48 нед), т. е. сокращение длительности ПБТ возможно и для данных групп «сложных для лечения» больных и необходимо учитывать опыт первичной ПБТ (PR) — см. рис. 1. Сокращение продолжительности лечения привлекательно с позиций уменьшения риска развития нежелательных явлений во время самой двухкомпонентной терапии, но, с другой стороны, примерно в трети случаев остается риск неудачи ПБТ, даже после достижения пБВО [32].

Данные полученные на когорте российских пациентов в рамках программы раннего доступа к теллапревиру, сопоставимы с представленными выше. В промежуточный анализ вошел 61 пациент, 62% из которых имели уровень вирусной нагрузки $\geq 800\,000$ МЕ/мл, у 41% больных найден фиброз F4, у 59% — F3; 51% пациентов ранее продемонстрировали частичный ответ на лечение или не ответили на него, или у них зарегистрирован вирусологический прорыв. У 33% больных во время ПБТ развилась анемия 3-й или 4-й степени тяжести (7% из них прекратили лечение). Ни у одного пациента не наблюдалось сыпи 3-й или 4-й степени выраженности. В 7% случаев анемия была расценена как серьезное нежелательное явление. Быстрый вирусологический ответ и пБВО отмечены у 67% пациентов (РНК HCV <25 МЕ/мл), у 90% пациентов РНК HCV не определялась на 12-й неделе терапии [1, 2].

Результаты исследования EXTEND, в котором проводилось наблюдение за пациентами после лечения в исследованиях II и III фазы в течение 3 лет, свидетельствовали о высокой частоте сохранения УВО — до 99%.

Ретроспективный анализ данных исследований ILLUMINATE и REALIZE показал, что сниже-

ние дозы рибавирина, равно как и применение Пег-ИФН- α -2a или α -2b, продиктованное развитием анемии той или иной степени тяжести, не оказывает существенного влияния на частоту достижения УВО во всех группах пациентов, получающих трехкомпонентную противовирусную терапию [30, 47, 52].

Отдельного дифференциального подхода при проведении трехкомпонентной ПБТ требуют пациенты с циррозом печени, что, в первую очередь, связано с высокой частотой развития нежелательных явлений и в ряде случаев с необходимостью прекратить ПБТ. Интересны результаты исследований CUPIC и EAP, в которые вошли 169 и 335 пациентов с компенсированным циррозом печени, имевших опыт противовирусной терапии, средняя продолжительность которой составила 16 нед. Частота серьезных нежелательных реакций в группе, принимавшей теллапревир, достигала 54%. Снижение уровня гемоглобина до 80–100 г/л (анемия 2-й степени) отмечено в 20% случаев, в то время как его дальнейшее снижение — не более чем в 14%. Применение эритропоэтина потребовалось почти в 1/3 наблюдений, а проведение гемотрансфузий — в 19%. Тромбоцитопения 3–4-й степени выявлена у 22% больных, развитие выраженной кожной сыпи — у 7%. В 9,1% случаев отмечено присоединение тяжелой инфекции, а примерно 2,5% пациентов умерло во время проведения ПБТ. Терапия была прекращена в 19% случаев в связи с персистенцией РНК HCV, в 14,7% — из-за развития тяжелых нежелательных явлений, в 27% наблюдался вирусологический прорыв, в 27% — рецидив ХГС.

Вместе с тем частота достижения УВО среди ранее не леченных пациентов была достаточно высокой и составила 59–71% после 16 нед ПБТ в двух исследованиях. Среди лиц, имевших неудачный опыт стандартной ПБТ, УВО

на 12-й неделе после завершения повторного лечения (УВО12) отмечен у 53, 32 и 29% из них – с рецидивом в анамнезе, частичным вирусологическим ответом или его отсутствием соответственно (в среднем около 40%). Предикторами УВО12 были 1b генотип HCV, а также исходно высокая (>800 000 МЕ/мл) вирусная нагрузка. Дальнейшее наблюдение за 20 больными из Листа ожидания трансплантации печени показало, что РНК HCV не определялась в 71% на 12-й неделе терапии по сравнению с 44% на 4-й неделе.

Трехкомпонентная ПВТ была прекращена в 25% случаев, а у 10% пациентов отмечена декомпенсация цирроза в результате проведения лечения. Было показано, что предикторами смерти или развития тяжелых нежелательных явлений, в том числе инфекционной природы, во время трехкомпонентной ПВТ у пациентов с циррозом печени являются исходно низкое количество тромбоцитов ($\leq 100\ 000$ /мкл) и уровень сывороточного альбумина менее 35 г/л – наличие двух неблагоприятных факторов ассоциировано с высоким (44,1%) кумулятивным риском указанных осложнений терапии. Дополнительным предиктором развития тяжелых инфекционных осложнений для данной группы пациентов является градиент печеночного венозного давления ≥ 10 мм рт. ст. Наоборот, при достаточном уровне сывороточного альбумина и количестве тромбоцитов величина названного показателя не превышает 3,5%. Неблагоприятными факторами, предрасполагающими к развитию анемии на фоне ПВТ, как было показано, помимо наличия собственно цирроза печени, являются мужской пол, возраст старше 65 лет, низкий индекс массы тела, а также исходно низкий уровень гемоглобина [3–5, 24, 43, 55].

В исследованиях теллапревира III фазы, в которые также было включено небольшое количество пациентов с циррозом печени, достигших пБВО, частота УВО достигала 70% (от 14 до 83%) при продолжительности лечения 24 нед, что значительно ниже по сравнению с результатами ПВТ в течение 48 нед, где УВО наблюдался в 92% случаев (см. рис. 2). Таким образом, было установлено, что больным циррозом требуется проведение 48-недельного курса ПВТ независимо от наличия пБВО.

Частота УВО в группе пациентов с циррозом печени и рецидивом ХГС после проведения стандартной ПВТ и достигших пБВО при лечении по схеме T12/PR24, по данным исследований 106 и 107, была сопоставима с таковой при лечении по схеме T12/PR48 в исследовании ADVANCE и достигала 90% (у 31 из 42 пациентов), однако количество больных в первых двух исследованиях было недостаточно велико для того, чтобы делать достоверные выводы. Дополнительный анализ также подтвердил, что 48-недельный курс ПВТ предпочтительнее как для пациентов с рецидивом,

так и для группы не леченных ранее больных, у которых имеется потенциально высокий риск рецидива после стандартной ПВТ. Преимущество вводной фазы (PR4) в лечении больных циррозом печени при анализе результатов исследования REALIZE выявлено не было. Более того, показано, что наличие вводной фазы повышает риск отсутствия ответа на ПВТ (по сравнению с вероятностью рецидива) у пациентов с циррозом печени [57].

Интересной иллюстрацией к приведенным статистическим данным является собственное наблюдение авторов. Мужчине 41 года с циррозом печени в исходе хронического гепатита С 1b генотипа, класс А по Child–Pugh (6 баллов), с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия) и наличием системного осложнения – криоглобулинемического васкулита с поражением кожи (пурпура) и суставов (артралгии крупных суставов), не получавшего ранее противовирусного лечения, была назначена трехкомпонентная ПВТ: Пег-ИФН- α -2а 180 мкг/нед + рибавирин 1200 мг/сут + теллапревир 750 мг каждые 8 ч ежедневно с пищей, содержащей достаточное количество жира (≈ 20 г). Гаплотип пациента по гену интерлейкина-28b был не самым благоприятным – CT/TG. Ранних нежелательных явлений (гриппоподобный синдром, местные кожные реакции), а также кожной сыпи в течение 12 нед приема теллапревира не отмечено. Зуд в перианальной области, наблюдавшийся на 2-й неделе терапии, не потребовал дополнительного лечения и разрешился самостоятельно. Наблюдался регресс кожной пурпуры. Артралгии не рецидивировали.

На 8-й неделе пациента стал беспокоить выраженный в течение всего дня кожный зуд, который удалось купировать назначением антигистаминных препаратов (разрешенных к применению в сочетании с теллапревиром), а также дексаметазона в виде внутримышечных инъекций. В целом общее состояние оставалось относительно удовлетворительным.

Большого внимания заслуживает динамика гематологических показателей. На протяжении всего периода лечения содержание гемоглобина не падало ниже 100 г/л, сохраняясь на уровне 105–120 г/л, однако разница по сравнению с исходными показателями составила в среднем 35 г/л. Вероятно, отсутствие развития анемии во время лечения рибавирином связано с индивидуальными генетическими особенностями пациента (а именно благоприятным полиморфизмом генов инозинтрифосфатазы). К концу 4-й недели наблюдалось снижение количества нейтрофилов до 560–800 клеток/мкл, что потребовало снижения дозы Пег-ИФН- α -2а до 135 мкг/нед и назначения филграстима (5 инъекций по 300 мкг еженедельно за 4 дня до очередной инъекции

Пег-ИФН), в результате чего удалось достичь плато содержания нейтрофилов на уровне 900–1200 клеток/мкл.

Наибольшие опасения вызывала исходная тромбоцитопения – 88 тыс./мкл. Действительно, в течение 4 нед ПВТ отмечалось снижение количества тромбоцитов до 56–60 тыс./мкл (что также служило дополнительным аргументом в пользу снижения дозы Пег-ИФН), затем количество тромбоцитов достигло 33–36 тыс./мкл, в связи с чем потребовалось назначение *агонистов тромбоцитарных рецепторов* (АПР) в дозе 50 мг/сут в течение 2 нед. В результате отмечена положительная динамика в виде повышения количества тромбоцитов до 76–90 тыс./мкл, и стимуляция тромбоцитопоэза была приостановлена. К 12-й неделе терапии вновь отмечено снижение содержания тромбоцитов до 29 тыс./мкл, и возобновлен прием АПР в дозе 75 мг/сут, продолжающийся по настоящее время. Важно отметить, что РНК HCV не определялась как на 4-й, так и на 12-й неделе ПВТ. Стоит еще раз подчеркнуть: несмотря на полученные положительные результаты (по факту наличие пБВО), пациент с циррозом печени должен получить полноценный 48-недельный курс ПВТ, ориентируясь на приведенные выше данные.

Учитывая развитие трансплантологической службы в России в последние годы, все больший интерес привлекают больные циррозом в исходе ХГС, находящиеся в Листе ожидания пересадки печени, а также пациенты с рецидивом ХГС после трансплантации, который наблюдается в 100% случаев. Сегодня проведение ПВТ считается целесообразным и безопасным в случае, если количество баллов по Child–Pugh ≤ 8 и ≤ 18 по шкале MELD, однако требуются данные дополнительных исследований, посвященных этой проблеме [17]. Проведение ПВТ пациентам с декомпенсированным циррозом сопряжено с весьма высоким риском осложнений и ее неэффективности, что создало предпосылки для разработки так называемой схемы с использованием Пег-ИФН и рибавирина в постепенно возрастающих дозах (англ. *low accelerating dose regimen*, LADR) для назначения лечения в предтрансплантационном периоде [18]. Недавно опубликованы данные одного мультицентрового исследования, которые подтвердили эффективность и приемлемый профиль безопасности при использовании указанной схемы, в первую очередь, у пациентов после родственной трансплантации печени [19].

Стоит отметить, что возможности посттрансплантационного лечения рецидива ХГС препаратами с прямым противовирусным действием, в том числе теллапревиром, ограничены необходимостью проведения иммуносупрессивной терапии после операции и наличием лекарственных взаимодействий, которые являются в таких случаях

крайне важным клиническим аспектом. На группе здоровых добровольцев показано, что теллапревир способен вызывать значительное повышение сывороточной концентрации циклоспорина и такролимуса в 5 и 70 (sic!) раз соответственно, в основе чего лежит ингибирование препаратом цитохрома P450 3A [21]. В настоящее время опубликованы результаты применения теллапревира в посттрансплантационном периоде лишь в отдельных медицинских центрах. Необходимость смены такролимуса на циклоспорин потребовалась в большом количестве случаев, вместе с тем авторы указывают на возможность адекватной коррекции дозы такролимуса без изменения режима иммуносупрессии [12, 13, 30, 40, 42, 45, 47, 51]. Использование вводной фазы (по схеме PR12) даже в случае применения теллапревира, возможно, является предпочтительным, так как позволяет оценить переносимость ПВТ в целом.

Количество пациентов, включенных в представленные исследования, мало, и на сегодняшний день имеются сведения о наличии только раннего или быстрого вирусологического ответа. Данных о частоте УВО, развитии лекарственной устойчивости HCV и отдаленных результатах ПВТ пока нет, однако первичные ранние итоги лечения являются обнадеживающими. Ожидаются материалы исследования III фазы REPLACE, касающиеся применения теллапревира у пациентов после трансплантации печени со стабильной функцией трансплантата и отсутствием цирроза печени [6, 11].

Недавно опубликованы первые данные небольших исследований, посвященных проблеме применения теллапревира у пациентов с коинфекцией HCV 1-го генотипа и вирусом иммунодефицита человека. Показано, что УВО12 отмечается у 74% больных, получающих тройную ПВТ в сочетании с *высокоактивной антиретровирусной терапией* (ВААРТ), по сравнению с 45% в случае проведения ПВТ по стандартной схеме и у 71% пациентов, не получающих одновременно ВААРТ, по сравнению с 33% соответственно [15].

Возможности применения теллапревира для лечения больных со 2-м или 3-м генотипом HCV изучались в одном недавно проведенном исследовании ($n=23+26$). Снижение вирусной нагрузки наблюдалось у всех пациентов со 2-м генотипом вируса, включая тех, кто получал монотерапию теллапревиром. Частота УВО составила 56, 89 и 100% у лиц, получавших монотерапию теллапревиром с последующим лечением по схеме PR24, в группе PR48 и у получавших трехкомпонентную ПВТ соответственно. В то же время добавление теллапревира в схему лечения пациентов с 3-м генотипом HCV не оказывало существенного влияния на частоту УВО и, таким образом, вряд ли будет применимо на практике [20].

Известные трудности возникают при проведении ПВТ у пациентов с *хронической болезнью почек* (ХБП), в том числе у лиц, находящихся на заместительной почечной терапии. Частота инфицирования HCV у последних достигает 3%. Кроме того, наличие ХГС является независимым фактором риска смерти пациента и почечного трансплантата после выполнения трансплантации почки/почек. Как правило, у пациентов с ХБП имеется исходно низкий уровень гемоглобина/анемия, что ограничивает применение рибавирина в стандартных дозах. Рядом авторов продемонстрирована возможность назначения рибавирина в сочетании с Пег-ИФН в сниженных дозах (800–200 мг/сут и 135 мкг/нед Пег-ИФН соответственно), но в подавляющем большинстве случаев требуется сочетание назначения эритропоэтина *a priori*. Частота УВО при этом не превышает 30%. Важно заметить, что применение рибавирина при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин не рекомендуется, а наличие терминальной почечной недостаточности является противопоказанием к проведению ПВТ, кроме редких случаев, когда развивается фиброзирующий холестатический гепатит [39].

В настоящее время практически отсутствует опыт применения теллапревира у больных с ХБП. На международном конгрессе Европейского общества по изучению печени в апреле 2013 г. представлены первичные результаты исследования TARGETC, посвященного данной проблеме. В исследование было включено 36 больных, находящихся на гемодиализе, у 5 (14%) из которых имелся цирроз печени. Пациентам проводилась ПВТ Пег-ИФН- α -2b 135 мкг/нед, рибавирином 400–200 мг/сут, а также теллапревиrom суммарно в течение 36–24 нед. Частота БВО достигала 50%, а УВО – 63% по сравнению с 50% в груп-

пе, получавшей двойную терапию со сниженной дозой рибавирина (200 мг/сут), и 25% в группе контроля (PR48). Несмотря на хорошие первичные данные, очевидно, требуется проведение дополнительных исследований на большей когорте пациентов [8].

Заключение

Внедрение в практику трехкомпонентной схемы ПВТ с включением ингибитора NS3/4A протеазы – теллапревира позволило значительно улучшить результаты лечения пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, в том числе больных циррозом печени. Показано, что при наличии продленного быстрого вирусологического ответа возможно сокращение продолжительности ПВТ до 24 нед не только у лиц, ранее не получавших лечения, но и у имевших неудачный опыт ПВТ (пациентов с рецидивом ХГС, частичным ответом на стандартную ПВТ или его отсутствием). Однако необходим дифференцированный отбор на ПВТ больных циррозом печени, которым требуется лечение на протяжении 48 нед, и тщательный мониторинг лабораторных показателей, учитывая большую вероятность развития осложнений ПВТ.

Продолжаются исследования, посвященные возможностям применения теллапревира у пациентов, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, назначения препарата в посттрансплантационном периоде, лицам с хронической болезнью почек и находящимся на заместительной почечной терапии.

Первичные данные представленных исследований демонстрируют хороший профиль эффективности и безопасности трехкомпонентной схемы ПВТ и требуют подтверждения на больших группах пациентов.

Список литературы

1. *Абдурахманов Д.Т., Кижло С.Н., Бурневич Э.З.* и др. Терапия хронического гепатита, вызванного вирусом генотипа 1, у пациентов с тяжелым фиброзом или компенсированным циррозом: Российская программа раннего доступа теллапревира // *Материалы V ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням.* – 2013. – С. 5.
2. *Abdurakhmanov D.T., Kizhlo S.N., Burnevich E.Z.* et al. Treatment of chronic hepatitis caused by virus genotype 1, in patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: the Russian program of telaprevir early access // *Proceedings of the V annual All-Russia congress on infectious diseases.* – 2013. – P. 5.
3. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Люсина Е.О.* Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2012 – Т. 22, № 1. – С. 36–44.
4. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Morozova M.A., Lyusina Ye.O.* Modern modes of treatment of patients with chronic hepatitis C // *Ros. zhurn. gastroenterol.*

5. *hepatol. koloproktol.* – 2012 – Vol. 22, N 1. – P. 36–44.
6. *Игнатова Т.М.* Новые перспективы в лечении компенсированного цирроза печени, обусловленного вирусом гепатита С // *Инфекционные болезни.* – 2012. – № 4. – С. 49–59.
7. *Игнатова Т.М.* New prospects in treatment of the compensated liver cirrhosis caused by hepatitis C virus // *Infectious diseases.* – 2012. – N 4. – P. 49–59.
8. *Моисеев С.В.* Тройная противовирусная терапия у больных выраженным фиброзом или циррозом печени, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С // *Инфекционные болезни.* – 2012. – № 1. – С. 56–63.
9. *Moiseyev S.V.* Triple antiviral therapy in patients with severe fibrosis or liver cirrhosis, infected by hepatitis virus C genotype 1 // *Infectious diseases.* – 2012. – N 1. – P. 56–63.
10. *Никитин И.Г., Логова Л.М., Байкова И.Е.* и др. Теллапревир: новые возможности противовирусного лечения больных хроническим гепатитом С // *Тер. арх.* – 2012. – № 11. – С. 75–80.
11. *Nikitin I.G., Logova L.M., Baykova I.E.* et al. Telaprevir: new options of antiviral treatment of patients

12. with chronic hepatitis C // *Ter. arkh.* – 2012. – N 11. – P. 75–80.
13. An efficacy and safety study of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C infection after liver transplantation (REPLACE). *Clinicaltrials.gov*: NCT01571583. Accessed November 1, 2012.
14. *Barks R.E., Ganne-Carrie E., Fontaine H.* et al. // Effect of sustained virological response on longterm clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 5648–5653.
15. *Basu P.P.* Telaprevir with adjusted dose of ribavirin in naïve CHC-G1: efficiency and treatment in CHC in hemodialysis population. // *The 48th annual meeting of the European Association for the study of the liver.* – Amsterdam, 2013.
16. *Brownell J., Polyak S.J.* Molecular pathways: hepatitis C virus, CXCL10, and the inflammatory road to liver cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Epub ahead of print.
17. *Bruno S., Stroffolini T., Colombo M.* et al. Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. – P. 579–587.
18. *Burton J.R., Everson G.T.* Initial experience with telaprevir for treating hepatitis C virus in liver recipients: virologic response, safety and tolerability // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – P. 188–190.
19. *Burton J.R., O'Leary J., Verna E.* A multicentre study of protease inhibitor-triple therapy in HCV infected liver transplant recipients: report from the CRUSH-C group // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 56. – P. 247–251.
20. *De Oliveira Pereira A.P., Shin H.J., Safdar A.* Post liver transplant therapy with telaprevir for recurrent hepatitis C // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – P. 430.
21. *Di Bisceglie A.M., Lyra A.C., Schwartz M.* et al. Liver cancer network: Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the United States: influence of ethnic status // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 2060–2063.
22. *Dieterich D., Soriano V., Sherman K.* et al. Telaprevir in combination with pegylated interferon-alfa-2a 1 ribavirin in HCV/HIV-coinfected patients: a 24-week treatment interim analysis // *The 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012).* – 2012.
23. *El-Serag H.B.* Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142. – P. 1264–1273.
24. *Everson G.T., Terrault N.A., Lok A.S.* et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis c after liver transplantation // *Hepatology.* – 2012. – Epub ahead of print.
25. *Everson G.T., Trotter J., Forman L.* Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42 – 255–262.
26. *Forestier N., Reesink H.W., Weegink C.J.* Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 640–647.
27. *Foster G.R.* et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141. – P. 881–889.
28. *Garg V.* et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 20–27.
29. *Gentile I., Borja G.* Surrogate endpoints and non-inferiority trials in chronic viral hepatitis // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52. – P. 778–780.
30. *Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L.* AASLD Practice Guidelines: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1335–1375.
31. *Hezode C., Dorival C., Zoulim F.* Safety and efficacy of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferonalpha/ribavirin, in 455 cirrhotic non-responders. Week 16 analysis of the French early access program (ANRSO20-CUPIC) in real-life setting // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 56, N 4. – Abstract 51, 217A.
32. *Hezode C., Forestier N., Dusheiko G.* Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection // *N. Eng. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 1839–1850.
33. *Jacobson I.M.* Treatment options for patients with chronic hepatitis C not responding to antiviral therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 921–930.
34. *Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G.* et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 2405–2416.
35. *Kanda T., Yokosuka O., Omata M.* Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma // *Biology.* – 2013. – Vol. 2. – P. 304–316.
36. *Kieffer T.L., Sarrazin C., Miller J.S.* Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis c virus replication in patients // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 631–639.
37. *Kwo P., Ghabril M., Lacerda M.* Use of telaprevir plus PEG interferon/ribavirin for null responders post OLT with advanced fibrosis/cholestatic hepatitis C // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 86.
38. *Lawitz E., Rodriguez-Torres M., Muir A.J.* Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49. – P. 163–169.
39. *Lindenbach B.D., Evans M.J., Syder A.J.* Complete replication of hepatitis C virus in cell culture // *Science.* – 2005. – Vol. 309. – P. 623–626.
40. *Liu J., Florian J., Birnkrant D.* et al. Interferon responsiveness does not change in experienced hepatitis C subjects: implications for drug development and clinical decisions // *The 62nd annual meeting of the American Association for the study of liver diseases.* – San Francisco, 2011.
41. *Lohmann V., Koerner F., Koch J.* Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line // *Science.* – 1999. – Vol. 285. – P. 110–113.
42. *Marcellin P., Fornis X., Goeser T.* Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140. – P. 459–468.
43. *McHutchinson J.G., Everson G.T., Gordon S.C.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection // *N. Eng. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 1827–1838.
44. *McHutchinson J.G., Manns M.P., Muir A.J.* Telaprevir for previously treated chronic HCV infection // *N. Eng. J. Med.* – 2010. – Vol. 14. – P. 1292–1303.
45. *Pawlotsky J.M.* The hepatitis C viral life cycle as a target for new antiviral therapies // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 1979–1998.
46. *Pol S., Vallet-Pichard A., Fontaine H., Lebray P.* HCV infection and hemodialysis // *Semin. Nephrol.* – 2002. – Vol. 22 (4). – P. 331–339.
47. *Pungpapong S., Murphy J., Henry T.* P234-III Initial experience utilising telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment of hepatitis C genotype 1 after liver transplantation // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – P. 430.
48. *Reesink H.W.* Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase 1b, placebo-

- controlled, randomized study // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 131. — P. 997–1002.
42. Rogers C.C., Stevens D.R., Kim M. P239-III telaprevir can be used safely with concomitant tacrolimus in the post-transplant setting // Am. J. Transplant. — 2012. — Vol. 12. — P. 431.
 43. Rutter K. Safety of triple therapy with telaprevir or boceprevir in hepatitis C patients with advanced liver disease-predictive factors for sepsis // The 48th annual meeting of the European Association for the study of the liver. — Amsterdam, 2013.
 44. Ryder S.D., Irving W.L., Jones D.A. et al. Treat Hepatitis C Study Group: Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study // Gut. — 2004. — Vol. 53 — P. 455–460.
 45. Sam T., Tichy E., Emre S. P237-III pharmacokinetic effects of boceprevir co-administration of cyclosporine exposure in liver transplant recipients // Am. J. Transplant. — 2012. — Vol. 12. — P. 430–434.
 46. Sarin S.K., Kumar M. Natural history of HCV infection // Hepatol. Int. — 2012. — Vol. 6. — P. 684–694.
 47. Schilsky M. Boceprevir, peginterferon and ribavirin (PEGIFN/RIB) as triple antiviral therapy for recurrent hepatitis C post liver transplant: an early single center experience // Am. J. Transplant. — 2012. — Vol. 12. — P. 433–435.
 48. Seeff L.B. Sustained virologic response: is this equivalent to cure of chronic hepatitis C? // Hepatology. — 2013. — Vol. 57 — P. 438–440.
 49. Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H. et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365. — P. 1014–1024.
 50. Shiffman M.L. Treatment of hepatitis C in 2011: what can we expect? // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2010. — Vol. 12. — P. 70–75.
 51. Sicilia M., Sandeep Mukherjee S., Fedja A. Early experience with triple drug therapy (telaprevir, pegylated interferon a 2A and ribavirin) in patients on cyclosporine A for hepatitis C recurrence after liver transplantation // Liver Transpl. — 2012. — Vol. 18. — P. 99.
 52. Sulkowski M.S., Roberts S., Afdhal N.H. Ribavirin dose modification in treatment-naïve and previously treated patients who received telaprevir combination treatment: no impact on sustained virologic response in phase 3 studies // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 56 (suppl.). — P. 459–460.
 53. Thomas D.L., Seeff L.B. Natural history of hepatitis C // Clin. Liver Dis. — 2005. — Vol. 9. — P. 383–398.
 54. Tsuda N., Yuki N., Mochizuki K. et al. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy // J. Med. Virol. — 2004. — Vol. 74. — P. 406–413.
 55. Verna E.C., Terry N., Lukose T. High early response rates with protease inhibitor triple therapy in a multi-center cohort of HCV infected patients awaiting liver-transplantation // Hepatology. — 2012. — Vol. 56, N 4. — Abstract 52, 218A.
 56. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 364. — P. 2417–2428.
 57. Zeuzem S., Foster G.R., Andreone P. et al. Different likelihood of achieving SVR on a telaprevir containing regimen among null responders, partial responders and relapsers irrespective of similar responses after a peginterferon/ribavirin 4-week lead-in phase realize study sub-analysis // Hepatology. — 2012. — Vol. 56. — Abstract 1331.

Применение терлипрессина при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии

Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, Д.П. Кашкин, А.В. Смородский, А.В. Слободяник, С.А. Солдатов, М.В. Колдин

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербург, Россия

Terlipressin at esophageal varicose bleeding at liver cirrhosis with portal hypertension syndrome

B.N. Kotiv, I.I. Dzidzava, D.P. Kashkin, A.V. Smorodsky, A.V. Slobodyanik, S.A. Soldatov, M.V. Koldin

State military educational government-financed institution of higher professional education «Kirov military medical academy» Ministry of Defense of the Russian Federation, chair of hospital course of surgery

Цель исследования. Сравнить эффективность вазоактивной терапии терлипрессином и октреотидом при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени.

Материал и методы. Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 72 больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии. В соответствии с критериями Child-Pugh пациенты распределились следующим образом: класс А – 12 (16,7%), класс В – 41 (56,9%), класс С – 19 (26,4%). В качестве вазоактивных препаратов использовали терлипрессин (основная группа, n=32) и октреотид (контрольная группа, n=40). Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, этиологии цирроза, степени варикозного расширения вен пищевода и тяжести гепатодисфункции.

Результаты. Назначение терлипрессина снижало темп кровотечения и способствовало достижению

Aim of investigation. To compare efficacy of vasoactive therapy by terlipressin and octreotide at bleeding from varicose veins of the esophagus in patients with liver cirrhosis.

Material and methods. Investigation was based on the retrospective analysis of results of treatment of 72 patients with liver cirrhosis and portal hypertension syndrome. According to Child-Pugh criteria patients were distributed as follows: class A – 12 (16,7%), class B – 41 (56,9%), class C – 19 (26,4%). Terlipressin (main group, n=32) and octreotide (control group, n=40) were used as vasoactive drugs. Both groups have been comparable by age, gender, etiology of cirrhosis, degree of varicose dilation of esophageal veins and severity of liver dysfunction.

Results. Terlipressin prescription reduced rate of bleeding and promoted achievement of temporary hemostasis in 71,9% of patients, while application of

Котив Богдан Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры госпитальной хирургии.

Контактная информация: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Kotiv Bogdan N — MD, PhD, professor, head of chair of hospital course of surgery.

Contact information: 194044, St. Petersburg, str. Academician Lebedev, 6

Дзидзава Илья Игоревич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры госпитальной хирургии.

Контактная информация: dzidzava@mail.ru; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Dzidzava Ilya I — MD, PhD, senior lecturer, deputy head of chair of hospital course of surgery.

Contact information: dzidzava@mail.ru; 194044, St. Petersburg, str. Academician Lebedev, 6

Кашкин Денис Петрович — кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной хирургии

Kashkin Denis P — MD, doctoral student, chair of hospital course of surgery

временного гемостаза у 71,9% больных, а применение октреотида только в 55% случаев. Ранний рецидив пищеводного кровотечения развился в основной группе в 6,3% наблюдений, в контрольной – в 12,5% ($p < 0,05$). Введение терлипрессина сопровождалось достоверным снижением как линейной, так и объемной скорости кровотока по воротной вене в среднем на $41,6 \pm 9,7\%$ ($p = 0,038$) и $33,9 \pm 5,8\%$ ($p = 0,024$), соответственно. Данный эффект наблюдался более 60 мин от момента инъекции. После введения октреотида также отмечено снижение основных скоростных характеристик портального кровотока: линейная скорость снизилась на $34,1 \pm 10,3\%$ ($p = 0,030$), а объемная – на $28,6 \pm 9,8\%$ ($p = 0,041$). Однако через 60 мин после введения октреотида оба показателя восстанавливались практически до исходного уровня ($p > 0,05$). В обеих группах введение исследуемых препаратов сопровождалось изменением параметров центральной гемодинамики. Хотя снижались и величина среднего артериального давления, и частота сердечных сокращений, только уменьшение сердечного выброса в основной группе достоверно отличалось от исходных значений.

Заключение. Терлипрессин оказывает более значимое влияние на портальную гемодинамику и обладает относительно большей эффективностью в сравнении с октреотидом при возникновении кровотечений портального генеза.

Ключевые слова: синдром портальной гипертензии, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, вазоактивная терапия, терлипрессин, октреотид.

Портальная гипертензия является одним из важнейших синдромов хронических диффузных заболеваний печени и характеризуется повышением градиента венозного давления между воротной и нижней поллой венами выше нормального (5 мм рт. ст.). Повышение портального давления при *циррозе печени* (ЦП) развивается как следствие комбинации роста печеночного сосудистого сопротивления и увеличения портального притока крови. Клинические проявления портальной гипертензии развиваются с превышением портокавального градиента давления более 10 мм рт. ст. На доцирротической стадии гипертензия в системе воротной вены выявляется в 50% наблюдений и достигает 90% при сформировавшемся циррозе [13, 16].

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода – наиболее частое и грозное осложнение ЦП [2, 3, 17, 21, 22, 31, 45]. Ключевую роль в развитии пищеводного варикоза и кровотечения играет повышение портокавального градиента давления более 12 мм рт. ст. Факторами риска являются степень варикоза, наличие «красных маркеров» и тяжесть печеночной дисфункции [3, 15, 43]. Риск развития гастроэзофагеальных геморрагий у больных циррозом в течение перво-

го года составляет 10–15% и достигает 30% к исходу второго года наблюдения. Если гемостаз достигается без применения эндоскопических или оперативных методов, рецидив геморрагий в течение года возникает у 50–70% больных и у 80–90% при двухлетнем наблюдении. В целом смертность у больных ЦП при пищеводно-желудочных кровотечениях оценивается в 30–50% [1, 4, 5, 7, 8, 18, 22, 24, 34, 38].

В настоящее время рекомендуется комбинированное лечение с использованием вазоконстрикторов и эндоскопических методов [13, 22, 33, 40]. Вазоактивные препараты снижают портальное давление. Исследования показали, что раннее введение этих препаратов приводит к уменьшению активного кровотечения во время эндоскопии, что улучшает результаты эндоскопического лечения, способствует снижению частоты осложнений и летальности. Терлипрессин и октреотид рекомендуются как препараты выбора для купирования острого кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и предупреждения раннего рецидива после эндоскопического гемостаза [3, 6, 9, 13, 17, 21, 22, 31, 32, 40–44]. Однако только небольшое количество исследований сравнивает их эффек-

Conclusion. Terlipressin has more significant effect on portal hemodynamics and possesses the greater efficacy in comparison to octreotide at bleeding of portal origin.

Key words: portal hypertension syndrome, bleeding from varicose esophageal veins, vasoactive therapy, terlipressin, octreotide.

iveness in combination with other procedures for achievement of hemostasis.

Материал и методы исследования

Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 72 больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии, поступивших в клинику госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2012 по 2013 г. Мужчин было 39, женщин 33, средний возраст составил $52,4 \pm 11,1$ года. Диагноз устанавливался на основании комплекса лабораторных (биохимических и вирусологических) и инструментальных методов обследования. В 53 (73,6%) наблюдениях выявлена вирусная этиология цирроза. Маркеры гепатита В имели место у 23 (43,4%) пациентов, у 21 (39,6%) обнаружены антитела к вирусу гепатита С, а у 9 (17%) – маркеры гепатитов В и С.

Степень *варикозного расширения вен пищевода* (ВРВП) определяли в ходе выполнения *фиброгастродуоденоскопии* (ФГДС) в соответствии с классификацией К.Ж. Раquet [1982]. ВРВП II степени диагностировано у 3 (4,2%) больных, III степени – у 41 (56,9%), IV степени – у 28 (38,9%). Согласно критериям Т.Т. McComack и соавт. (1993) портальная гипертензивная гастропатия легкой степени наблюдалась в 44,4% случаев ($n = 32$), тяжелой – в 23,6% ($n = 17$).

Подавляющее большинство больных (90,3%) поступили в клинику по линии скорой помощи с диагнозом направления «продолжающееся пищеводно-желудочное кровотечение». Семь пациентов были переведены из городских гепатологических стационаров с установленным зондом-обтуратором Блэкмора–Сенгстакаена.

Все больные госпитализированы в отделение интенсивной терапии, где получали лечение в соответствии с рекомендациями международного консенсуса Baveno V (2010). Основными направлениями терапии являлись: восполнение объема циркулирующей крови, применение гемостатических и вазоактивных препаратов, антибиотиков (для профилактики спонтанного бактериального асцит-перитонита), гепатопротекторов, коррекция печеночной энцефалопатии, профилактика ДВС-синдрома.

В качестве вазоактивных средств использовали синтетические аналоги гормонов сандостатина (октреотид, сандостатин) и вазопрессина (терлипрессин, реместип). Терлипрессин (реместип) назначали в дозе 1,0 г в виде болюсной внутривенной инъекции и последующей внутривенной инфузии в тех же дозах каждые 4–6 ч. Октреотид (сандостатин) первоначально назначали в виде внутривенной болюсной инъекции 50 мкг, а затем подкожных инъекций в дозе 50 мкг через 6 ч. Введение вазопрессоров продолжали в течение

5 дней. Гемотрансфузии осуществляли при снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л. Всем пациентам устанавливали назогастральный зонд, интенсивно промывая который старались максимально подготовить пищевод и желудок к эндоскопическому исследованию. После стабилизации состояния больного выполнялась срочная ФГДС с целью определения источника кровотечения и оценки гемостаза.

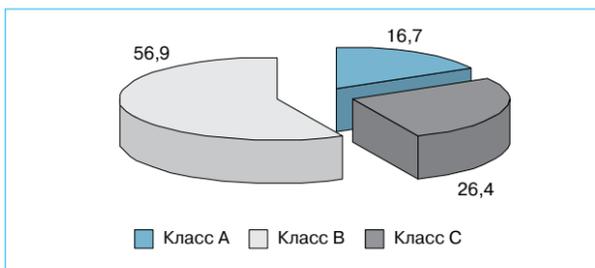
На момент эндоскопического исследования признаки состоявшегося кровотечения выявлены у 26 (36%) больных (в том числе у 7 с ранее установленным зондом-обтуратором), в 19 (26,4%) наблюдениях сохранялось поступление крови слабой интенсивности из разрыва венозной стенки в области «палисадной зоны» пищевода. Этим пациентам сразу выполнялось эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен пищевода. Первую лигатуру накладывали либо непосредственно на место разрыва стенки вены, либо использовали два латексных кольца, лигируя поврежденный венозный ствол ниже и выше уровня дефекта. Последующие лигатурные кольца располагали на соседние варикозные узлы, размещая их выше в шахматном порядке по спирали.

В 27 (37,5%) случаях наблюдалось обильное поступление крови в просвет пищевода, что не позволяло локализовать источник геморрагии. В этих наблюдениях ограничивались диагностической ФГДС с последующей постановкой зонда Блэкмора. Эндоскопическое лигирование в таких случаях выполняли в отсроченном порядке через 6–12 ч после достижения временного гемостаза.

Отечно-асцитический синдром диагностирован у 48 (66,7%) больных. В 8 (11,1%) случаях он носил транзиторный характер и был обусловлен эпизодом пищеводного кровотечения. В 29 наблюдениях асцит контролировался назначением диуретиков. У 11 (15,3%) пациентов его не удалось купировать стандартными медикаментозными средствами и он был расценен как резистентный, что в последующем потребовало выполнения лечебного парацентеза.

Выраженность печеночной дисфункции оценивали по традиционным биохимическим тестам (уровню общего билирубина, альбумина, креатинина, протромбиновому индексу, МНО, уровню аминотрансминаз и щелочной фосфатазы, активности холинэстеразы) и результатам динамического клиренс-теста функции печени с индоцианином зеленым. Степень печеночной декомпенсации определяли при помощи шкалы Child–Pugh [1973]: класс А установлен у 12, класс В – у 41, класс С – у 19 больных, процентное соотношение представлено на рисунке.

Всем пациентам выполнено комплексное ультразвуковое исследование, включающее сканирование в В-режиме, *цветовое дуплексное картирование* (ЦДК) и *доплерографию* (УДГ).



Распределение больных циррозом печени в зависимости от критериев Child-Pugh, %

Протокол исследования предусматривал изменение диаметров воротной вены и печеночной артерии, средней линейной и объемной скорости кровотока в этих сосудах, определение индекса резистентности печеночной артерии. Исходные значения приведены в табл. 1.

Статистическая обработка цифровых данных проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 7,0 и SPSS 16.0. Определялись средние арифметические значе-

Таблица 1

Допплерографические показатели портального кровообращения

Показатель	Воротная вена	Печеночная артерия
Ø, мм	14,6±2,3	6,9±1,2
V _{макс.} , см/с	—	86,2±32,8
V _{средн.} , см/с	14,4±4,3	41,1±16,6
VF, мл/мин	875,5±371,1	508,3±139,8
RI	—	0,74±0,11

Ø — диаметр, V_{макс.} — максимальная скорость, V_{средн.} — средняя линейная скорость, VF — объемная скорость, RI — индекс резистентности

ния и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность различий между выборками оценивали по критериям *t* Стьюдента, Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

Все больные были разделены на две группы. В *первую* (основную) включены 32 пациента с ЦП, осложненным синдромом портальной гипертензии и кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода, которым в качестве вазопрессорного препарата назначался терлипессин (реместип). *Вторую* (контрольную) группу составили 40 случаев пищеводных кровотечений портального генеза вследствие цирроза печени, в ней вазоактивная терапия обеспечивалась введением октреотида. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, этиологии цирроза, степени ВРВП, тяжести цирроза в соответствии с критериями Child-Pugh (табл. 2).

В ходе выполнения диагностической ФГДС временный гемостаз констатирован в 12 (37,5%) наблюдениях основной группы и в 14 (35,0%) — контрольной. Однако следует отметить, что в группе больных, получавших в качестве вазопрессорной терапии октреотид, пятеро поступили с ранее установленным зондом-обтуратором. На момент эндоскопического исследования сохранялось истечение крови слабой интенсивности из разрыва варикозно-измененной вены пищевода у 11 (34,4,0%) пациентов, которым с целью снижения портального давления был введен терлипессин, и у 8 (20,0%) больных контрольной группы. Во всех перечисленных случаях удалось осуществить эндоскопическое лигирование в срочном порядке (71,9% и 55% в группах терлипессина и октреотида соответственно, $p < 0,05$). Массивное кровотечение имело место у 28,1% больных основной группы и 45% контрольной. Этим пациентам с целью достижения временного гемостаза установлен зонд Блэкмора-Сенгстакаена. После удаления зонда-обтуратора через 6–12 ч подтекание крови из места разрыва венозной стенки по данным эндоскопического исследования возобновилось у 1 (11,1%) у больного из группы получавших терлипессин и у 4 (22,2%) из группы октреотида. Для обеспечения окончательного гемостаза всем пациентам выполнено лигирование варикозно-расширенных вен латексными кольцами.

Ранний рецидив пищеводного кровотечения развился в основной группе у 6,3%, а в контрольной у 12,5% больных ($p < 0,05$). Из них 4 пациентам с компенсированным циррозом печени по срочным показаниям выполнен дистальный спленоренальный анастомоз, а остальным проведены повторные сеансы эндоскопического лигирования. В связи с высоким риском рецидива или признаками повторной геморрагии из зоны варикозного расширения вен пищевода через 14–21 день после остановки кровотечения дистальное спленоренальное шунтирование в отсроченном порядке выполнено у 5 больных из группы терлипессина и у 11 из группы октреотида.

Летальность в основной и контрольной группах составила 6,3% и 12,5%, соответственно. Причиной смерти послужило прогрессирование печеночной недостаточности (все пациенты класса С по шкале Child-Pugh).

Для оценки влияния вазоактивной терапии на гемодинамику проведен сравнительный анализ среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений, величины сердечного выброса и основных доплерографических показателей портального кровообращения на момент поступления и повторно через 20 и 60 мин после введения препаратов (табл. 3). Установлено, что введение терлипессина (реместипа) сопровождалось достоверным снижением как линейной, так и объемной скорости кровотока по воротной вене с $14,9 \pm 5,8$

Таблица 2

Характеристика основной и контрольной групп больных

Признак	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст, лет	50,1±11,8	53,2±12,7	>0,05
Мужчины, n (%)	17 (53,1)	22 (55,0)	>0,05
Женщины, n (%)	15 (46,9)	18 (45,0)	>0,05
Вирусный гепатит В, n (%)	10 (31,3)	13 (32,5)	>0,05
Вирусный гепатит С, n (%)	11 (34,4)	10 (25,0)	>0,05
Микст-инфекция В + С, n (%)	5 (15,6)	4 (10,0)	>0,05
ВРВП, n (%):			
I степени	1 (3,1)	2 (5,0)	>0,05
III степени	15 (46,9)	21 (52,5)	>0,05
IV степени	16 (50,0)	12 (30,0)	>0,05
Критерии Child-Pugh, n (%):			
класс А	5 (15,6)	7 (17,5)	>0,05
класс В	18 (56,3)	23 (57,5)	>0,05
класс С	9 (28,1)	10 (25,0)	>0,05

Таблица 3

Параметры центральной и регионарной портальной гемодинамики

Показатель	Основная группа (терлипессин)			Контрольная группа (октреотид)		
	На момент поступления	Через 20 мин	Через 60 мин	На момент поступления	Через 20 мин	Через 60 мин
АД _{ср.} , мм рт. ст.	103,2±8,8	94,9±7,6	98,1±6,9	96,6±7,9	87,7±7,1	105,3±8,6
ЧСС	109,2±13,4	86,8±10,1	84,4±8,9	115,3±16,5	88,2±11,1	96,1±9,6
Сердечный выброс, л/мин	7,6±0,8	6,4±0,9	6,9±0,8	9,1±0,9	8,4±0,7	9,0±0,8
V _{средн.вр.} , см/с	14,9±5,8	8,7±3,6	8,6±4,1	13,8±5,3	9,1±4,1	12,9±5,1
VF _{вр.} , мл/мин	890,4±391,3	588,5±210,4	575,2±223,1	753,5±332,1	538,6±233,1	734,3±343,1
RI	0,79±0,16	0,69±0,22	0,71±0,17	0,71±0,1	0,67±0,18	0,70±0,16

АД_{ср.} — среднее артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, V_{средн.вр.} — усредненная по времени скорость по воротной вене, VF_{вр.} — объемная скорость по воротной вене, RI — индекс резистентности печеночной артерии

до $8,7 \pm 3,6$ см/с и $890,4 \pm 391,3$ до $588,5 \pm 210,4$ мл/мин соответственно. Данный эффект наблюдался и через 60 мин от момента введения препарата. В среднем скорость портального кровотока снизилась на $41,6 \pm 9,7\%$ ($p = 0,038$), а объемный ток крови уменьшился на $33,9 \pm 5,8\%$ ($p = 0,024$).

У пациентов контрольной группы также наблюдалось снижение основных скоростных характеристик портального кровотока. Так, линейная скорость тока крови по воротной вене снизилась с $13,8 \pm 5,3$ до $9,1 \pm 4,1$ см/с, а объемный кровоток с $753,5 \pm 332,1$ до $538,6 \pm 233,1$ мл/мин. В среднем скорость кровотока замедлилась на $34,1 \pm 10,3\%$ ($p = 0,030$), а объемный ток крови на $28,6 \pm 9,8\%$ ($p = 0,041$). Однако через 60 мин после введения октреотида оба показателя восстанавливались практически до исходных значений ($p > 0,05$).

Индекс резистентности печеночной артерии несколько снижался, но достоверных отличий по группам не установлено ($p > 0,05$).

Следует отметить, что в обеих группах введение исследуемых препаратов сопровождалось изменением параметров центральной гемодинамики. Наблюдалось снижение величины среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений, уменьшение сердечного выброса достоверно отличалось от исходных значений, но только в основной группе.

Пищеводно-желудочные кровотечения портального генеза являются наиболее частым и жизнеугрожающим осложнением хронических диффузных заболеваний печени. В течение последних двух десятилетий, благодаря широкому распространению эндоскопических методик эрадикации эзофагеальных варикозов и применению современных вазоактивных препаратов, летальность в результате кровотечения из варикозно-измененных вен пищевода снизилась с 40–60 до 15–20% [3, 4, 8, 21]. Однако у 20–30% пациентов имеет место профузное, трудно контролируемое крово-

течение, а ранние рецидивы (в течение 48–120 ч) развиваются у каждого четвертого — пятого больного [5, 11, 33, 34, 41]. В настоящее время признано, что комплексная фармакотерапия способствует достижению гемостаза у значительного числа больных [12].

Наиболее оправданным является назначение препаратов, действие которых направлено на снижение портального давления и уменьшение притока крови к варикозно-расширенным венам. В результате большого числа исследований обосновано, что с развитием кровотечения вазоактивные препараты должны быть введены как можно раньше, даже до диагностической эндоскопии, и их применение продолжается для предупреждения раннего рецидива геморрагии в течение 2–5 дней [3, 4, 13, 17, 21, 22, 40, 43, 44].

В настоящее время при остром кровотечении портального генеза используют два вида вазоактивных средств — вазопрессин и его аналоги и соматостатин и его аналоги [29]. Мета-анализ 30 исследований, включавших 3111 больных, показал, что применение вазоактивных препаратов (самостатина и вазопрессина или их аналогов) при остром кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода связано со значительным снижением риска 7-дневной летальности и значимым улучшением гемостаза, низкой потребностью в гемотрансфузиях, короткой продолжительностью госпитализации [44]. Мета-анализ других 17 рандомизированных исследований, включавших 1817 больных ЦП и касавшихся сравнительного изучения эффективности склеротерапии и вазоактивной терапии, показал, что вазоактивные препараты (вазопрессин, терлипессин, соматостатин и октреотид) проявляют такую же эффективность в остановке кровотечений, что и склеротерапия [12].

Вазопрессин — наиболее мощный вазоконстриктор, снижающий портальное давление. Однако использование его ограничено множеством побочных эффектов, обусловленных спланхической (ишемия кишечника) и системной вазоконстрикцией (артериальная гипертензия, ишемия миокарда). Терлипессин (ремесип) является синтетическим аналогом природного гормона аргинин-вазопрессина и действует через активацию вазопрессин-1 рецепторов. Эти рецепторы локализованы в гладких мышцах артериальных сосудов и приводят к умеренной вазоконстрикции, что лишает препарат побочных кардиотропных эффектов вазопрессина. После введения терлипессина отмечается увеличение среднего артериального давления и системного сосудистого сопротивления, тогда как частота сердечных сокращений и сердечный выброс значительно снижаются. Его побочные действия могут включать лишь транзиторный абдоминальный болевой синдром и невыраженную диарею [19, 31, 36, 42]. В целом ряде исследований установлено, что введение терлипессина приводит к достовер-

ному уменьшению объемной скорости портального кровотока (на 20–40%) и выраженному снижению портокавального венозного градиента давления (на 18–30%). Средняя скорость кровотока по печеночной артерии также увеличивается, а индекс резистентности снижается [6, 19, 26, 27, 30, 36, 37].

По результатам нашего исследования, введение терлипессина сопровождалось снижением как линейной, так и объемной скорости кровотока по воротной вене на $41,6 \pm 9,7$ и $33,9 \pm 5,8\%$ соответственно. Выявить достоверные изменения артериальной составляющей портального кровообращения нам не удалось, что, вероятно, обусловлено небольшим количеством наблюдений. Со стороны центральной гемодинамики отмечалась тенденция к снижению среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений, значимо снижался сердечный выброс.

По сведениям ряда авторов, терлипессин обеспечивает достижение первичного гемостаза у 75–80% больных в течение 48 ч и у 60–70% в течение 5 сут. В сравнении с плацебо синтетический аналог вазопрессина демонстрировал достоверное улучшение контроля кровотечения и снижение смертности на 30–35%. Терлипессин — единственный препарат, показавший улучшение выживаемости при кровотечениях портального генеза [3, 20, 21, 25, 31].

Собственные наблюдения по применению терлипессина согласуются с данными литературы. Его введение снижало темп кровотечения и способствовало достижению временного гемостаза у 71,9% больных, что обеспечило возможность тщательного выполнения эндоскопического лигирования варикозно-расширенных вен пищевода. Сочетанное использование зонда-обтуратора на фоне 24-часового введения терлипессина при профузных пищеводных кровотечениях позволило добиться гемостаза в 88,9% наблюдений. Ранний рецидив гастроэзофагеального кровотечения портального генеза в первые 5 сут после эндоскопического лигирования на фоне введения препарата имел место у 2 больных, еще у 3 пациентов повторные эпизоды геморрагии развились на 14-е и 21-е сутки лечения. Однако этого времени оказалось достаточно для подготовки больных к радикальной коррекции портальной гипертензии и выполнению дистального спленоренального анастомоза.

Соматостатин применяется в лечебных целях при кровотечениях портального генеза, поскольку он также приводит к спланхической вазоконстрикции и уменьшает портальное давление без значимых побочных влияний на системную гемодинамику. Такие реакции, как тошнота, рвота и гипергликемия, наблюдаются лишь у небольшого числа пациентов. Целый ряд рандомизированных исследований и мета-анализов доказал эффектив-

ность соматостатина в остановке кровотечения в сравнении с плацебо, но ни в одном случае не отмечено увеличения выживаемости [10, 23, 35]. Октреотид или сандостатин являются синтетическими аналогами соматостатина с более пролонгированным эффектом воздействия, чем природный гормон.

Вместе с тем эффективность октреотида в качестве монотерапии при кровотечениях портального генеза остается дискуссионным вопросом, так как в нескольких исследованиях, сравнивающих данный препарат и плацебо, не выявлено различий в развитии раннего рецидива кровотечения или уровне летальности между группами [39]. По сообщениям S.K. Baik и соавт. [6], после введения октреотида уже в течение первой минуты наблюдалось снижение объемного портального кровотока от 17 до 30%, а портокавального градиента давления на 27–51%. Однако через короткий промежуток времени оба показателя практически возвращались к прежним значениям. В другом исследовании октреотид не оказывал значимого влияния на портальную гемодинамику, тогда как среднее артериальное давление, ЧСС и сердечный выброс достоверно снижались [26].

J.G. Abraldes и соавт. [3] и J.C. García-Pagán и соавт. [21] считают, что применение соматостатина и октреотида оправдано при кровотечениях портального генеза, но требует более высоких доз, чем обычно рекомендуется, и не способствует снижению летальности. Использование указанных препаратов более эффективно в сочетании с эндоскопическим лечением.

Результаты настоящего исследования показывают, что болюсное введение октреотида приводит к кратковременному умеренному снижению линейной и объемной скорости кровотока по воротной вене на $34,1 \pm 10,3$ и $28,6 \pm 9,8\%$

соответственно. Для закрепления этого эффекта необходимо налаживание последующей постоянной внутривенной инфузии препарата. Значимого влияния синтетического аналога соматостатина на параметры центральной гемодинамики не установлено. Снижение интенсивности геморрагии или временный гемостаз после применения октреотида отмечены в 55% случаев. В остальных наблюдениях имело место профузное кровотечение, что потребовало постановки зонда-обтуратора. После удаления зонда Блэкмора через 12–24 ч, несмотря на интенсивное введение октреотида, истечение крови в месте дефекта венозной стенки сохранялось у 4 (22,2%) пациентов. Ранний рецидив гастроэзофагеального кровотечения после эндоскопического лигирования при продолжающемся введении препарата зарегистрирован у 5 больных и еще у 4 повторные эпизоды геморрагии развились на 14–21-е сутки лечения.

Заключение

Таким образом, несмотря на широкое внедрение эндоскопических методов эрадикации варикозно-расширенных вен пищевода, фармакотерапия является неотъемлемой частью лечения при пищеводно-желудочных кровотечениях. Приоритетным направлением вазоактивной терапии следует считать раннее введение вазоконстрикторов — аналогов вазопрессина или соматостатина. Терлипессин оказывает более заметное влияние на портальную гемодинамику и обладает относительно большей лечебной эффективностью в сравнении с октреотидом в случаях возникновения кровотечений портального генеза. Полученные данные позволяют рассматривать терлипессин как препарат первой линии при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода.

Список литературы

1. Борисов А.Е., Кащенко В.А. Сравнительный анализ результатов лечения больных с острым варикозным пищеводно-желудочным кровотечением: роль эндоскопических технологий // Вестн. хир. — 2003. — Т. 162, № 3. — С. 88–90.
1. Borisov A.Ye., Kashchenko V.A. Comparative analysis of treatment results of patients with acute varicose gastroesophageal bleeding: role of endoscopic techniques // Vestn. khir. — 2003. — Vol. 162, N 3. — P. 88–90.
2. Ерамышанцев А.К. Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // Анн. хир. гепатол. — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 8–15.
2. Yeramishantsev A.K. Progress in surgical treatment of bleedings from varicose veins of the esophagus and the stomach // Ann. khir. gepatol. — 2007. — Vol. 12, N 2. — P. 8–15.
3. Abraldes J.G., Dell'Era A., Bosch J. Medical management of variceal bleeding in patients with cirrhosis // Can. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18, N 2. — P. 109–113.
4. Augustin S., González A., Genescà J. Acute esophageal vari-

- ceal bleeding: Current strategies and new perspectives // World J. Hepatol. — 2010. — Vol. 27, N 2. — P. 261–274.
5. Augustin S., Muntaner L., Altamirano J.T. et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7. — P. 1347–1354.
6. Baik S.K., Jeong P.H., Ji S.W. et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100, N 3. — P. 631–635.
7. Binmoeller K.F., Borsatto R. Variceal bleeding and portal hypertension // Endoscopy. — 2000. — Vol. 32. — P. 189–199.
8. Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L. et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades // Hepatology. — 1999. — Vol. 29, N 6. — P. 1655–1661.
9. Cho S.B., Park K.J., Lee J.S. et al. Comparison of terlipressin and octreotide with variceal ligation for controlling acute esophageal variceal bleeding — a randomized prospective study // Korean. J. Hepatol. — 2006. — Vol. 12. — P. 385–393.
10. Chon C.Y., Jeong I.J., Paik Y.H. et al. Comparison of

- somatostatin and vasopressin in the control of acute esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial // Korean. J. Hepatol. – 2000. – Vol. 6. – P. 468–473.
11. D'Amico G., de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 599–612.
 12. D'Amico G., Pagliaro L., Pietrosi G., Tarantino I. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding esophageal varices in cirrhotic patients // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 17, N 3.
 13. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 43. – P. 167–176.
 14. De Franchis R. Updating Consensus in Portal Hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension // Hepatology. – 2000. – Vol. 33. – P. 846–852.
 15. De Franchis R., Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis // Clin. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 5, N 3. – P. 645–663.
 16. De Gottardi A., Dufour J.F. Esophageal and fundic variceal bleeding // Ther. Umsch. – 2006. – Vol. 63. – P. 295–299.
 17. Dell'Era A., de Franchis R., Iannuzzi F. Acute variceal bleeding: pharmacological treatment and primary/secondary prophylaxis // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 279–294.
 18. El-Serag H.B., Everhart J.E. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 3566–3573.
 19. Escorsell A., Bandi J.C., Moitinho E. et al. Time profile of the hemodynamic effects of terlipressin in portal hypertension // J. Hepatol. – 1997. – Vol. 26. – P. 621–627.
 20. Escorsell A., Ruiz del Arbol L., Planas R. et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 471–476.
 21. Garcia-Pagan J.C., Reverter E., Abraldes J.G., Bosch J. Acute variceal bleeding // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 33, N 1. – P. 46–54.
 22. Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D. et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // Hepatology. – 2007. – Vol. 46, N 3. – P. 922–938.
 23. Gotzsche P.C., Gjørup I., Bonnén H. et al. Somatostatin v placebo in bleeding esophageal varices: randomised trial and meta-analysis // BMJ. – 1995. – Vol. 310. – P. 1495–1498.
 24. Gow P.J., Chapman R.W. Modern management of esophageal varices // Postgrad. Med. J. – 2001. – Vol. 77. – P. 75–81.
 25. Ioannou G.N., Doust J., Rockey D.C. Systematic review: terlipressin in acute esophageal variceal haemorrhage // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17. – P. 53–64.
 26. Kalambokis G., Economou M., Paraskevi K. et al. Effects of somatostatin, terlipressin and somatostatin plus terlipressin on portal and systemic hemodynamics and renal sodium excretion in patients with cirrhosis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20, N 7. – P. 1075–1081.
 27. Kalambokis G., Tsiouris S. Effects of terlipressin and somatostatin on liver and thorax blood volumes in patients with cirrhosis // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 30, N 9. – P. 1371–1378.
 28. Khuroo M.S., Khuroo N.S., Farahat K.L. et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21. – P. 347–361.
 29. Kim D.H., Park J.Y. Prevention and management of variceal hemorrhage // Int. J. Hepatol. – 2013. – Vol. 13. – P. 434–609.
 30. Krag A., Bendtsen F. et al. Effects of a single terlipressin administration on cardiac function and perfusion in cirrhosis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 22, N 9. – P. 1085–1092.
 31. Krag A., Borup T., Møller S., Bendtsen F. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome // Adv. Ther. – 2008. – Vol. 25, N 11. – P. 1105–1140.
 32. Lin H.C., Yang Y.Y., Hou M.C. et al. Hemodynamic effects of a combination of octreotide and terlipressin in patients with viral hepatitis related cirrhosis // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37, N 4. – P. 482–487.
 33. Lo G.H., Perng D.S., Chang C.Y. et al. Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor versus proton pump inhibitor in the control of acute esophageal variceal bleeding // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 28, N 4. – P. 684–689.
 34. McCormick P.A., O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 682–685.
 35. Moitinho E., Planas R., Banares R. et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 35, N 6. – P. 712–718.
 36. Moreau R., Soubrane O., Hadengue A. et al. Hemodynamic effects of the administration of terlipressin alone or combined with nitroglycerin in patients with cirrhosis // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1992. – Vol. 16. – P. 680–686.
 37. Narahara Y., Kanazawa H. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 24, N 11. – P. 1791–1797.
 38. Park D.K., Um S.H., Lee J.W. et al. Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19. – P. 1024–1051.
 39. Primignani M., Andreoni B., Carpinelli L. et al. Sclerotherapy plus octreotide versus sclerotherapy alone in the prevention of early rebleeding from esophageal varices: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // Hepatology. – 1995. – Vol. 21, N 5. – P. 1322–1327.
 40. Sarin S.K., Kumar A., Angus P.W. et al. Primary prophylaxis of gastroesophageal variceal bleeding: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver // Hepatol. Int. – 2008. – Vol. 2. – P. 429–439.
 41. Seo Y.S., Um S.H., Hyun J.J. et al. A prospective study comparing the efficacy of early administration of terlipressin and somatostatin for the control of acute variceal bleeding in patients with cirrhosis // Korean. J. Hepatol. – 2006. – Vol. 12, N 3. – P. 373–384.
 42. Solà E., Lens S., Guevara M. et al. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension // Hepatology. – 2010. – Vol. 52, N 5. – P. 1783–1790.
 43. Villanueva C., Balanzó J. Variceal bleeding: pharmacological treatment and prophylactic strategies // Drugs. – 2008. – Vol. 68, N 16. – P. 2303–2324.
 44. Wells M., Chande N., Adams P. et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35, N 11. – P. 1267–1278.
 45. Wolff M., Hirner A. Surgical treatment of portal hypertension // Zentralbl. Chir. – 2005. – Vol. 130. – P. 238–245.

Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита

А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко, В.В. Веселов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава РФ

Predictors of infliximab efficacy in patients with severe attack of ulcerative colitis

A.O. Golovenko, I.L. Khalif, O.V. Golovenko, V.V. Veselov

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

Цель исследования. Избежать колэктомии при гормонорезистентной тяжелой атаке язвенного колита позволяет проведение биологической терапии моноклональными антителами к фактору некроза опухоли (инфликсимабом). Высокая стоимость такого лечения и связанный с ним риск нежелательных явлений обуславливают необходимость в определении строгих показаний к применению препарата. Предстояло выявить факторы, благодаря которым на раннем этапе биологической терапии можно судить – позволит ли инфликсимаб добиться долгосрочной клинической ремиссии, а также избежать оперативного лечения.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов биологической терапии у 30 пациентов с тяжелой гормонорезистентной атакой язвенного колита, определявшейся по критериям Truelove–Witts.

Результаты. Колэктомия в связи с неэффективностью инфликсимаба выполнена 11 больным

Aim of investigation. Biological therapy by monoclonal antibodies against tumor necrosis factor (infliximab) allows to avoid colectomy at steroid-resistant severe attack of ulcerative colitis. High cost of such treatment and risk of adverse events related to it requires definition of strict indications for application of this drug. It was necessary to detect factors due to which at early stage of biological therapy it is possible to decide whether infliximab will allow to achieve long-term clinical remission, and also to avoid operative treatment.

Material and methods. The retrospective analysis of biological therapy results in 30 patients with severe steroid-resistant attack of ulcerative colitis, assessed by Truelove and Witts' criteria was carried out.

Results. Colectomy due to inefficiency of infliximab was executed in 11 patients (36,7%). In groups of the patients, who undergone surgery and those, who avoided resection of the large intestine, various clinical, laboratory and endoscopic parameters were compared. By results of logistic regression predictors of infliximab

Головенко Алексей Олегович – младший научный сотрудник ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии». Контактная информация: golovenkoao@yandex.ru

Golovenko Alexey O – junior research associate, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: golovenkoao@yandex.ru

Халиф Игорь Львович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии»

Khalif Igor L – MD, PhD, professor, head of division on inflammatory and functional bowel diseases, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

Головенко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением с хирургической группой ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии»

Golovenko Oleg V – MD, PhD head of gastroenterological department with surgical group, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

Веселов Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эндоскопической хирургии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии»

Veselov Viktor V – MD, PhD, professor, the head of division of endoscopic surgery, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

(36,7%). В группах пациентов, подвергшихся операции и избежавших удаления толстой кишки, сопоставлены различные клинические, лабораторные и эндоскопические показатели. По результатам логистической регрессии определены предикторы неэффективности инфликсимаба: наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки до начала биологической терапии (точность прогноза колэктомии 78%) и отсутствие клинической ремиссии к третьему введению препарата (точность прогноза колэктомии 69%).

Выводы. Изученные факторы риска не позволяют однозначно прогнозировать безрецидивное течение язвенного колита на протяжении года поддерживающей терапии инфликсимабом.

Ключевые слова: язвенный колит, инфликсимаб, колэктомия.

inefficiency were determined: presence of extensive ulcerative mucosal defects of the colon prior to the beginning of biological therapy (accuracy of colectomy prognosis 78%) and absence of clinical remission at the third injection of the drug (accuracy of colectomy prognosis of 69%).

Conclusions. The investigated risk factors do not allow clear-cut prediction of relapse-free course of ulcerative colitis for one year of maintenance therapy by infliximab.

Key words: ulcerative colitis, infliximab, colectomy.

Тяжелая атака язвенного колита (ЯК) – потенциально жизнеугрожающее состояние [1], требующее интенсивного стационарного лечения, развивается не менее чем у 15% пациентов, страдающих этой патологией [6]. Согласно действующим рекомендациям, такие больные должны получать обязательную терапию внутривенными глюкокортикостероидами (ГКС) – в российской практике из расчета 2 мг преднизолона на 1 кг массы тела, а резистентность к этому лечению следует констатировать при отсутствии клинического улучшения к 10–14-му дню [4]. Пациентам, у которых гормональная терапия оказывается неэффективной, выполняется колэктомия либо назначается терапия «второй линии», представленная до 1990-х годов лишь малоэффективными иммуносупрессорами, такими как азатиоприн или 6-меркаптопурин.

С развитием технологии синтеза моноклональных антител для преодоления гормональной резистентности при тяжелой атаке ЯК стало возможным применение инфликсимаба (ИФМ) – антител к фактору некроза опухоли-альфа, который в настоящее время рекомендован ведущими отечественными специалистами в сфере лечения воспалительных заболеваний кишечника [2], а также Европейской организацией по изучению язвенного колита и болезни Крона (ЕССО) [15], Американской гастроэнтерологической ассоциацией [11] и Американской коллегией гастроэнтерологов [10].

С целью преодоления гормональной резистентности при ЯК антицитокиновую (биологическую) терапию ИФМ проводят по схеме «0–2–6», предусматривающей выполнение индукционного курса (3 введения) с последующим продолжением поддерживающей терапии.

В контролируемых рандомизированных исследованиях АСТ I и АСТ II (*Active Ulcerative Colitis Trials*) [13] были изучены эффективность

и безопасность применения инфликсимаба при ЯК. Исследования были сходными по дизайну, отличались лишь длительностью активного лечения и сроками наблюдения. В общей сложности в оба исследования были включены 369 пациентов. Результаты показали достоверно более высокую частоту клинического (свыше 60%) и эндоскопического ответа, равно как и выхода в ремиссию, среди получавших ИФМ по сравнению с группой плацебо. Оптимальной стартовой дозой была признана доза 5 мг/кг/сут.

В то же время в случае, если приходится прибегать к колэктомии, применение инфликсимаба повышает риск инфекционных послеоперационных осложнений и увеличивает продолжительность пребывания пациентов в стационаре после выполнения операции [3, 16]. Это обстоятельство, а также высокая стоимость моноклональных антител заставляет многих исследователей искать факторы, позволяющие на раннем этапе, желательно до первого введения ИФМ, предсказать появление ответа на антицитокиновую терапию. Так, М. Ferrante в 2007 г. продемонстрировал, что вероятность удовлетворительного ответа существенно снижалась у пациентов старшего возраста [8], а по данным Y. Gonzalez-Lama, единственным фактором, влияющим на эффективность биологической терапии, является протяженность поражения толстой кишки [9].

Другим изученным предиктором положительного ответа на ИФМ при ЯК оказался высокий сывороточный уровень альбумина на момент начала антицитокиновой терапии, который, вероятно, способствовал поддержанию высокой концентрации препарата в крови [7]. Эффективность ИФМ оказывалась существенно ниже у пациентов, у которых показания к антицитокиновой терапии возникали уже при первой атаке ЯК [12].

Целью настоящего исследования было выявить факторы, благодаря которым на раннем этапе био-

Таблица 1

Индекс активности язвенного колита (индекс Мейо, DAI [5])

Показатель	Значение индекса			
	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1–2-й день больше обычной	На 3–4-й день больше обычной	На 5-й день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость	Умеренная ранимость	Выраженная ранимость
Общая оценка состояния пациента врачом	Норма	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжелое

логической терапии можно будет судить, позволят ли инфликсимаб добиться долгосрочной клинической ремиссии, а также избежать оперативного лечения.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 30 пациентов с тяжелой гормонорезистентной атакой ЯК, получавших терапию инфликсимабом в Государственном научном центре колопроктологии с 2007 по 2011 г. Мужчин было 57% (17/30), средний возраст на момент первого введения колебался от 17 лет до 71 года – средний 33,1 года. У 87% больных заболевание носило хронический характер: длительность анамнеза в выборке составляла от 0,8 до 42,9 года, в среднем 3,9. Курильщики в изученной популяции больных не было. Наличие тяжелой атаки ЯК констатировалось на основании общепринятых критериев Truelove и Witts:

- 1) частота стула ≥6 раз в сутки;
- 2) обнаружение любого из следующих признаков:

- пульс >90 уд/мин;
- температура тела выше 37,8 °С;
- уровень Hb менее 10,5 г/л;
- СОЭ >30 мм/ч;
- уровень С-реактивного белка выше 30 мг/л.

Всем больным до начала применения ИФМ проводилась внутривенная терапия ГКС (2 мг/кг преднизолона 7–10 дней), метронидазолом, инфузионная терапия с целью коррекции метаболических нарушений.

В качестве конечных точек исследования, т. е. показателей эффективности терапии инфликсимабом, были использованы: 1) отсутствие колэктомии в течение года после начала биологической терапии; 2) достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении года после начала биологической терапии. Клиническая ремиссия констатировалась при исчезновении примеси крови в стуле и снижении частоты дефекаций до 3 раз в сутки и менее.

К факторам, способным предсказать стойкую ремиссию или, напротив, появление показаний к хирургическому лечению, отнесены нижеперечисленные анамнестические, клинические, лабораторные и эндоскопические признаки:

- пол пациента;
- возраст к моменту первой атаки ЯК;
- возраст к началу биологической терапии;
- длительность анамнеза ЯК к началу биологической терапии;
- характер течения заболевания;
- индекс массы тела;
- индекс активности ЯК (индекс Мейо, DAI – табл. 1) на момент начала биологической терапии, перед вторым и третьим введениями, а также через 2 нед после третьего введения. Поскольку повторные эндоскопические исследования не выполнялись, для оценки клинической активности перед вторым и третьим введениями препарата определялся сокращенный DAI (не включает балльную оценку эндоскопической картины);

- изменение индекса DAI на фоне внутривенной гормональной терапии;

Таблица 2

Шкала эндоскопической активности Schroeder [14]

Оценка, баллы	Показатель
0	Норма или неактивное заболевание
1	Легкая активность (гиперемия, смазанность сосудистого рисунка, легкая контактная ранимость)
2	Умеренная активность (выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная ранимость, эрозии)
3	Выраженная активность (спонтанная кровоточивость, изъязвления)



Годовой исход биологической терапии у пациентов с тяжелой гормонорезистентной атакой язвенного колита

- наличие лихорадки на момент начала биологической терапии;
 - лабораторные показатели – уровень гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ, альбумина, общего белка и фибриногена;
 - протяженность поражения;
 - эндоскопическая активность, оцениваемая по шкале Schroeder (табл. 2);
 - наличие обширных язвенных дефектов, определявшихся по данным эндоскопии как глубокие изъязвления, окруженные островками отечной гиперплазированной слизистой оболочки на протяжении не менее 1 сегмента толстой кишки (т. е. слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной ободочной или прямой кишки).
- Кроме того, оценивалась прогностическая значимость клинического ответа к моменту второго и третьего введений ИФМ.

Результаты исследования

В общей сложности колэктомия в течение года выполнена у 11 больных (36,7%), получавших инфликсимаб. Из них 6 пациентов были прооперированы до завершения индукционного курса, 3 – сразу после третьего введения, еще 2 – в течение года после начала биологической терапии (в период поддерживающего лечения). Таким образом, 9 больных (82%) подверглись хирургическому вмешательству в период индукционного курса (эффект от антицитокиновой терапии на раннем этапе достигнут не был).

Серьезные нежелательные явления, приведшие к прекращению антицитокиновой терапии, зарегистрированы у 3 пациентов. У одного в период индукционного курса диагностирована крупозная пневмония с абсцедированием и экссудатив-

ным плевритом. Еще два нежелательных явления наблюдались спустя соответственно 2 и 4 мес после завершения индукционного курса – 1 случай инфильтративного туберкулеза верхней доли легкого, потребовавший выполнения клиновидной резекции верхней доли легкого по поводу туберкуломы, и 1 случай генерализованной цитомегаловирус-инфекции. Из числа этих больных только пациентка с цитомегаловирус-инфекцией после прекращения биологической терапии отметила обострение ЯК, приведшее к необходимости хирургического лечения. Остальные пациенты в течение года оставались в состоянии клинической ремиссии, несмотря на отмену инфликсимаба.

Таким образом, избежать операции удалось у 19 из 30 больных.

Стойкая клиническая ремиссия (отсутствие обострений в течение года после начала биологической терапии) достигнута у 9 человек, т. е. у 30%. Всем пациентам в течение года проводилась поддерживающая терапия с введениями препарата каждые 8 недель (см. рисунок).

Через 6–10 мес после начала биологической терапии 7 больным со стойкой клинической ремиссией было выполнено контрольное эндоскопическое исследование толстой кишки. Эндоскопическая ремиссия (0 баллов по шкале Schroeder) констатирована у 5 (56% от числа больных со стойкой годовой клинической ремиссией, 17% от общего числа пациентов), минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder) – у 2 человек (22%).

Однофакторный анализ предикторов колэктомии

Группы пациентов, избежавших и не избежавших колэктомии в течение года после начала био-

логической терапии, были сопоставлены по ряду клинических, анамнестических, лабораторных и эндоскопических признаков (см. приложение 1).

Среди лиц, у которых возникла необходимость в проведении колэктомии (n=11), средний индекс активности ЯК (UC DAI, индекс Мейо) был выше: 10,3 против 9,3 (p=0,021). Различия в значении этого индекса сохранялись также и на момент начала биологической терапии: 9,6 против 8,4 (p=0,015). Кроме того, оперированным больным соответствовали большая степень анемии – средний уровень гемоглобина перед первым введением составил 84,8 г/л против 106,0 г/л (p=0,009), а также больший уровень СОЭ, – 27,7 мм/ч против 19,7 мм/ч (p=0,025).

На фоне биологической терапии различия в частоте дефекаций и соответственно индексе активности (DAI) нарастали. На момент второго введения средняя частота дефекаций составила соответственно 5,6 у прооперированных пациентов и 3,8 у избежавших колэктомии (p=0,005). Индекс активности ЯК также значимо различался в указанных подгруппах – 5,6 против 3,6 (p=0,004).

К моменту третьего введения больные, которым в дальнейшем была выполнена колэктомия, имели почти в 3 раза большую частоту дефекаций, чем избежавшие хирургического лечения – 6,0 против 2,2 (p<0,001). Сокращенный индекс активности также различался более чем в 3 раза – 5,7 против 1,7 (p<0,001).

Прогностически неблагоприятными для безоперационного течения оказались следующие факторы: наличие «островков слизистой оболочки» – 63,6 против 10,5% (p=0,004), а также сохраняющаяся к моменту второго введения лихорадка – 60 против 0% (p<0,001). После выполнения колэктомии клиническая ремиссия к моменту третьего введения не была достигнута ни у одного больного, в то время как среди избежавших операции доля пациентов с клинической ремиссией к третьему введению составила 73,6% (p<0,001). Спустя 2 нед после третьего введения это соотношение практически не изменилось, составив 9,1 против 73,6% (p<0,001).

Таким образом, к потенциальным предикторам колэктомии в течение года после курса внутривенного введения стероидов были отнесены следующие показатели:

- значение DAI перед курсом внутривенного введения ГКС;
- значение DAI перед первым введением инфликсимаба;
- уровень гемоглобина перед первым введением;
- уровень СОЭ перед первым введением;
- частота дефекаций перед вторым введением;
- значение сокращенного DAI перед вторым введением;
- наличие глубоких язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки;

- сохранение лихорадки к моменту второго введения инфликсимаба;
- отсутствие клинической ремиссии к моменту третьего введения;
- отсутствие клинической ремиссии после завершения индукционного курса инфликсимаба.

Однофакторный анализ предикторов стойкой клинической ремиссии

Число факторов, позволяющих прогнозировать развитие стойкой (годовой) клинической ремиссии на фоне биологической терапии, оказалось не столь велико, как число предикторов колэктомии (см. приложение 2). Лицам, не достигшим стойкой клинической ремиссии, соответствовали большая частота стула перед первым введением инфликсимаба – 6,4 против 4,3 (p=0,015), большее значение индекса активности ЯК – 9,2 против 8,0 (p=0,032), а также большая степень анемии – 92,1 против 112,3 г/л (p=0,019). Кроме того, у пациентов, не достигших стойкой клинической ремиссии, менее интенсивно снижалась клиническая активность заболевания, оцениваемая сокращенным индексом DAI: к моменту второго введения его значение составляло 4,8 против 3,2 балла, а перед третьим введением 3,9 против 1,3 – у лиц, соответственно не достигших и достигших годовой ремиссии ЯК. Закономерно пациенты без стойкой клинической ремиссии реже достигали ее к моменту третьего введения (33 против 77,8%) и к моменту оценки эффективности индукционного курса (через 2 нед после третьего введения) – 38,1 против 87,5% соответственно.

Таким образом, к показателям, потенциально предсказывающим отсутствие стойкой ремиссии в течение года, были отнесены следующие:

- частота дефекаций перед первым введением инфликсимаба;
- значение DAI перед первым введением;
- уровень гемоглобина перед первым введением;
- значение сокращенного DAI перед вторым введением инфликсимаба;
- значение сокращенного DAI перед третьим введением;
- отсутствие клинической ремиссии перед третьим введением;
- отсутствие клинической ремиссии после завершения индукционного курса инфликсимаба.

Определение достоверных предикторов колэктомии (логит-регрессия)

Показатели, статистически значимые различавшиеся в подгруппах, были введены в процедуру логистической регрессии. В ходе данного анализа методами статистики определяется зависимость вероятности того или иного исхода (в данном случае колэктомии) от ряда параметров – независимых предикторов. С этой целью создается уравнение вида: $\text{logit}(p) = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots +$

Таблица 3

Прогностическая ценность обнаружения обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки перед началом биологической терапии

Обширные язвенные дефекты	Больные		Итого
	оперированные (n=11)	неоперированные (n=19)	
Есть	7	2	9
Нет	4	17	21
Всего ...	11	19	30

Таблица 4

Прогностическая ценность отсутствия клинической ремиссии к моменту третьего введения инфликсимаба

Отсутствие клинической ремиссии к третьему введению ИФМ	Больные		Итого
	оперированные (n=11)	неоперированные (n=19)	
Да	11	5	16
Нет	0	14	14
Всего ...	11	19	30

$b_k \times_k$, где в ходе процедуры регрессии в модель, описываемую вышеприведенным уравнением, по очереди включаются различные предикторы. При этом на основании показателя $-2LL$ (-2 логарифмическое правдоподобие) оценивается, как включение этих показателей влияет на точность предсказания колэктомии.

По итогам логистической регрессии в качестве независимых предикторов, значимо влияющих на риск колэктомии, были выделены два показателя: 1) наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки на момент начала биологической терапии и 2) отсутствие клинической ремиссии к моменту третьего введения (табл. 3 и 4). При включении этих показателей в регрессионную модель ее предсказательная ценность значительно повысилась: показатель $-2LL$ снизился с 42,586 исходно (для уравнения, в котором ни один из факторов не влияет на риск колэктомии) до 24,342 при включении первого предиктора (глубокие изъязвления) и до 13,244 при включении второго предиктора (отсутствие ремиссии к моменту третьего введения), что свидетельствует о существенном влиянии выявленных предикторов на риск колэктомии.

Как видно из табл. 3, чувствительность обнаружения глубоких язвенных дефектов перед проведением биологической терапии при прогнозировании колэктомии составляет 63,6% (7/11), специфичность 89,5% (17/19). Прогностическая ценность обнаружения этого признака составляет 77,8% (7/9), а его отсутствия 81,0% (17/21).

Из табл. 4 следует, что отсутствие клинической ремиссии к моменту третьей инфузии инфликсимаба при прогнозировании колэктомии составляет 100% (11/11), а специфичность 73,7% (14/19).

Прогностическая ценность обнаружения данного признака составляет 68,8% (11/16), а отсутствия – 100% (14/14).

Как и следовало ожидать, эффективность продолжения терапии инфликсимабом у пациентов с обширными изъязвлениями слизистой оболочки толстой кишки, не достигших клинической ремиссии к третьему введению препарата, составляет 0%, т. е. всем этим пациентам при отсутствии ремиссии к третьему введению выполнять его нецелесообразно.

Определить факторы, прогнозирующие стойкую годовую клиническую ремиссию на фоне поддерживающей терапии инфликсимабом, в ходе проведенной логистической регрессии не удалось: ни один из рассматривавшихся предикторов не оказывал статистически значимого влияния на вероятность такого исхода терапии.

Обсуждение результатов исследования

Результаты данного пилотного исследования позволяют оптимизировать тактику консервативного лечения пациентов с тяжелой атакой ЯК.

Ключевым фактором, существенно снижающим эффективность инфликсимаба в изученной популяции больных, оказалось наличие глубоких язвенных дефектов, окруженных «островками» отежной слизистой оболочки. Определенную в ходе исследования предсказательную ценность этого предиктора можно интерпретировать следующим образом. Если бы в изученной популяции решение о проведении биологической терапии принималось только на основании обнаружения обширных язвенных дефектов при колоноскопии

(т. е. оперировались бы все пациенты с наличием этого фактора риска), то 2 (7%) больным была бы выполнена неоправданная операция, т. е. у этих 2 больных удалось бы добиться ремиссии на фоне биологической терапии. В то же время подобный агрессивный подход позволил бы избежать заведомо неэффективной биологической терапии у 5 (17%) пациентов (даже при ее проведении у них возникли бы показания к колэктомии).

Таким образом, при наличии обширных язвенных дефектов толстой кишки до начала биологической терапии можно с 78% точностью прогнозировать необходимость выполнения колэктомии без проведения курса инфликсимаба. При отсутствии этого признака тяжелого поражения слизистой оболочки можно с уверенностью в 81% предвидеть эффективность биологической терапии.

Вторым предиктором колэктомии на фоне неэффективного применения инфликсимаба оказалось отсутствие клинической ремиссии к моменту третьего введения препарата. Если использовать этот фактор риска для принятия решения о том, продолжать ли терапию инфликсимабом (т. е. выполнить колэктомию всем пациентам, не достигшим клинической ремиссии к третьей инфузии), то оперативное вмешательство оправдало бы себя у 11/16 пациентов (69%), а у 5 было бы выполнено в ситуации, когда биологическая терапия дала бы положительные результаты. Вместе с тем наличие клинической ремиссии к моменту третьего введения в 100% случаев позволяет предсказать эффективность инфликсимаба, т. е. исключить вероятность дальнейшего ухудшения состояния с возникновением показаний к оперативному вмешательству.

Таким образом, отсутствие клинической ремиссии к третьему введению инфликсимаба дает возможность с 69% вероятностью говорить о неэффективности дальнейшего применения препарата. В противоположность этому пациенты, достигшие клинической ремиссии к моменту третьей инфузии, имеют 100% вероятность избежать колэкто-

мии в течение года на фоне поддерживающего лечения.

Долгосрочный ответ на годовую поддерживающую терапию инфликсимабом, по-видимому, определяется значительно большим числом факторов, поэтому прогнозировать стойкую клиническую ремиссию на протяжении года на основании изученных параметров не представляется возможным.

Будущие исследования должны проспективно оценить значимость тяжелого поражения слизистой оболочки толстой кишки по данным эндоскопии и раннего клинического ответа на инфликсимаб для прогноза продолжительной эффективности биологической терапии у пациентов с тяжелой атакой ЯК.

Выводы

1. Выявление в ходе колоноскопии обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки до начала биологической терапии с 78% точностью прогнозирует дальнейшую неэффективность биологической терапии (наличие показаний к колэктомии). Если не удастся достичь клинической ремиссии после проведения двух инфузий индукционного курса, продолжать биологическую терапию в этой подгруппе больных нецелесообразно.

2. Отсутствие клинической ремиссии к третьему введению инфликсимаба дает возможность с 69% точностью предсказать неэффективность его дальнейшего применения. Пациенты, достигшие клинической ремиссии после двух инфузий препарата, имеют максимальный шанс избежать оперативного вмешательства в течение года поддерживающей терапии.

3. Изученные факторы риска не позволяют однозначно прогнозировать безрецидивное течение язвенного колита в течение года поддерживающей терапии инфликсимабом.

Приложение 1

Предикторы колэктомии у больных, получающих инфликсимаб в связи с тяжелой гормонорезистентной атакой язвенного колита (результаты однофакторного анализа)

Показатели (фоном выделены показатели, значимо различающиеся в подгруппах)	Среднее значение показателя		Значение p
	нет операции n=19	есть операция n=11	
Возраст на момент первой атаки ЯК, лет	28,0	31,3	0,568
Возраст к первому введению ИФМ, лет	32,8	33,8	0,863
Анамнез к первому введению, лет	4,8	2,5	0,447
Эндоскопическая активность, баллы	2,47	2,73	0,189
Частота дефекаций перед курсом терапии ГКС	8,9	10,0	0,558
Изменение индекса DAI в период внутривенного введения ГКС	1,23	1,20	0,149

Окончание приложения 1

Индекс DAI перед курсом внутривенного введения ГКС	9,32	10,27	0,022
Индекс массы тела, кг/м ²	20,2	21,5	0,335
Частота дефекаций перед первым введением ИФМ	5,3	6,7	0,084
Индекс DAI перед первым введением ИФМ	8,37	9,64	0,015
Уровень гемоглобина перед первым введением ИФМ, г/л	106,0	84,8	0,009
Уровень альбумина перед первым введением ИФМ, г/л	34,3	37,2	0,373
Уровень общего белка перед первым введением ИФМ, г/л	61,6	64,5	0,470
СОЭ перед первым введением ИФМ, мм/ч	19,7	27,7	0,025
Число лейкоцитов перед первым введением ИФМ, ×10 ⁹ /л	9,88	10,76	0,560
Уровень фибриногена перед первым введением ИФМ, г/л	4,45	4,57	0,835
Частота дефекаций перед вторым введением ИФМ	3,8	5,6	0,005
Индекс DAI перед вторым введением ИФМ (только клиническая часть)	3,63	5,64	0,004
Частота дефекаций перед третьим введением ИФМ	2,2	6,0	<0,001
Индекс DAI перед третьим введением ИФМ (только клиническая часть)	1,67	5,70	<0,001
Показатели (фоном выделены значимо различающиеся показатели)	Доля пациентов с наличием признака		Значение р для теста χ ² Пирсона
	нет операции n=19	есть операция n=11	
Мужской пол	9/19	8/11	0,177
Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки	2/19	7/11	0,004*
Тотальное поражение толстой кишки	14/19	11/19	0,082*
Острое течение	3/19	1/11	0,530
Наличие лихорадки перед курсом внутривенного введения ГКС	5/19	6/11	0,122
Наличие клинической ремиссии перед вторым введением ИФМ	5/19	1/11	0,261
Сохраняющаяся повышенная температура тела перед вторым введением ИФМ	0/19	6/10	<0,001
Наличие клинической ремиссии перед третьим введением ИФМ	14/19	0/11	<0,001

*Точный критерий Фишера.

Приложение 2

Предикторы стойкой клинической ремиссии у больных, получающих инфликсимаб в связи с тяжелой гормонорезистентной атакой язвенного колита (результаты однофакторного анализа)

Показатели (фоном выделены показатели, значимо различающиеся в подгруппах)	Среднее значение показателя		Значение Р
	стойкая ремиссия n=9	нет стойкой ремиссии n=21	
Возраст на момент первой атаки ЯК, лет	27,4	30,0	0,677
Возраст к первому введению ИФМ, лет	34,1	32,8	0,827
Анамнез к первому введению, лет	6,7	2,8	0,206
Эндоскопическая активность, баллы	2,56	2,57	0,939
Частота дефекаций перед курсом терапии ГКС	7,7	10,0	0,202
Изменение индекса DAI в период внутривенного введения ГКС	1,27	1,25	0,817
Индекс DAI перед курсом внутривенного введения ГКС	9,33	9,81	0,296
Индекс массы тела, кг/м ²	21,5	20,3	0,396
Частота дефекаций перед первым введением ИФМ	4,3	6,4	0,016
Индекс DAI перед первым введением ИФМ	8,00	9,19	0,032
Уровень гемоглобина перед первым введением ИФМ, г/л	112,3	92,2	0,019

Окончание приложения 2

Уровень альбумина перед первым введением ИФМ, г/л	32,2	36,7	0,190
Уровень общего белка перед первым введением ИФМ, г/л	59,9	63,9	0,339
СОЭ перед первым введением ИФМ, мм/ч	17,2	25,0	0,039
Число лейкоцитов перед первым введением ИФМ, ×10 ⁹ /л	9,54	10,49	0,556
Уровень фибриногена перед первым введением ИФМ, г/л	4,70	4,39	0,608
Частота дефекаций перед вторым введением ИФМ	3,7	4,8	0,115
Индекс DAI перед вторым введением ИФМ (только клиническая часть)	3,20	4,86	0,032
Частота дефекаций перед третьим введением ИФМ	2,0	4,2	0,057
Индекс DAI перед третьим введением ИФМ (только клиническая часть)	1,25	3,85	0,015
Показатели	Доля пациентов с наличием признака		Значение р для теста χ ² Пирсона
	стойкая ремиссия n=9	нет стойкой ремиссии n=21	
Мужской пол	5/9	12/21	0,936
Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки	2/9	7/21	0,441*
Тотальное поражение толстой кишки	7/9	18/21	0,479*
Острое течение	2/9	2/21	0,345*
Наличие лихорадки перед курсом внутривенного введения ГКС	3/9	8/21	0,571*
Наличие клинической ремиссии перед вторым введением ИФМ	3/9	3/9	0,237*
Сохраняющаяся повышенная температура тела перед вторым введением ИФМ	0/8	6/20	0,103*
Наличие клинической ремиссии перед третьим введением ИФМ	7/9	7/21	0,032*

*Точный критерий Фишера.

Список литературы

1. Белоусова Е. Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998.
1. Belousova E. Resistant forms of inflammatory bowel diseases: PhD degree thesis. – M., 1998.
2. Воробьев Г., и др. Антицитокиновая терапия воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). Колопроктология, 2010 (1):42–8.
2. Vorob'yev G et al. Anticytokine therapy of inflammatory bowel diseases (review of literature). Koloproktologiya, 2010 (1):42-8.
3. Костенко Н. Хирургическое лечение резистентных и осложненных форм язвенного колита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Астрахань, 2009.
3. Kostenko N. Surgical treatment of resistant and complicated forms of ulcerative colitis: Author's abstract PhD degree thesis. – Astrakhan, 2009.
4. Халиф И. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника). Колопроктология, 2006 (2):31–3.
4. Khalif I. Principles of treatment of ulcerative colitis (Guidelines of the Russian group on studying inflammatory bowel diseases). Koloproktologiya, 2006 (2):31-3.
5. D'Haens G, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology, 2007; 132 (2):763–86.
6. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Gut, 1963; 4:299–315.
7. Fasanmade AA, et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. Int J Clin Pharmacol Ther, 2010; 48 (5):297–308.
8. Ferrante M, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis, 2007; 13 (2):123–8.
9. Gonzalez-Lama Y, et al. Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. Hepatogastroenterology, 2008; 55 (86-87):1609–14.
10. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol, 2010; 105 (3):501–23; quiz 524.
11. Lichtenstein GR, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 2006; 130 (3):940–87.
12. Oussalah A, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. Am J Gastroenterol, 2010; 105 (12):2617–25.
13. Rutgeerts P, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med, 2005; 353 (23):2462–76.
14. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med, 1987; 317 (26):1625–9.
15. Travis SPL, Stange EF, Lemann M. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. J Crohn's Colitis, 2008; 2:24–62.
16. Yang Z, et al. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther, 2010; 31(4):486–92.

Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Т.Л. Лапина, Э.Р. Мутигулина, 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

Rational choice of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection

T.L. Lapina, E.R. Mutigulina, 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. Представить данные литературы по наиболее актуальным схемам эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* и тактике их выбора для различных клинических ситуаций.

Основные положения. Наибольшее значение для практики имеют следующие режимы эрадикационной терапии *H. pylori*: стандартная тройная терапия с кларитромицином, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин (или метронидазол); последовательная двухэтапная схема; четырехкомпонентная схема без препарата висмута; четырехкомпонентная схема с препаратом висмута; тройная терапия с ИПП и левофлоксацином. Согласно российским данным, резистентность *H. pylori* к кларитромицину составляет от 5 до 11%, что позволяет рассценивать стандартную тройную терапию как лечение первой линии. Квадротерапия служит альтернативным режимом первой линии и наиболее оправданной схемой в случае неудачи стандартной тройной терапии. Эффективность последовательной схемы и четырехкомпонентной схемы без препарата висмута нуждается в более подробном изучении в отечественных исследованиях.

The aim of review. To present literature data on the most actual modes of *Helicobacter pylori* eradication therapy and tactics for their choice in various clinical situations.

Key points. Following modes of *H. pylori* eradication therapy have the greatest practical value: standard triple therapy with clarithromycin, including proton pump inhibitor (PPI) + clarithromycin + amoxicillin (or metronidazole); sequential two-stage mode; four constituent component mode without bismuth drug; four-component mode including bismuth agent; triple therapy with PPI and levofloxacin. According to the Russian data, clarithromycin resistance of *H. pylori* ranges from 5 to 11% that allows to consider standard triple therapy as first line treatment. Quadrotherapy can be utilized as serves as alternative mode of the first line and the most justified mode in case of failure of standard triple therapy. Efficacy of sequential therapy mode and non-bismuth quadruple therapy requires more detailed studying in Russian studies.

Conclusion. The rational choice and the justified sequence of modes of antihelicobacter therapy allow to achieve successful *H. pylori* eradication almost in all treated patients.

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: lapinata@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Lapina Tatyana L — MD, senior lecturer, chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: lapinata@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Мутигулина Эльмира Равиловна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Mutigulina Elmira R — resident, chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Заключение. Рациональный выбор и оправданная последовательность режимов антигеликобактерной терапии позволяют добиться успешной эрадикации *H. pylori* практически у всех пролеченных лиц.

Ключевые слова: эрадикация инфекции *H. pylori*, стандартная тройная терапия, квадротерапия, последовательная терапия, четырехкомпонентная терапия без препарата висмута

Key words: eradication of *H. pylori* infection, standard triple therapy, quadrotherapy, sequential therapy, non-bismuth quadruple therapy.

Заболевания, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori*, широко распространены. В качестве показаний к лечению при этом выступают язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит, функциональная диспепсия, гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными средствами, и другие болезни и состояния. Поэтому эрадикационная терапия *H. pylori* чрезвычайно востребована в практике терапевтов, гастроэнтерологов и врачей других специальностей. Новый виток повышенного интереса к эрадикационной терапии придало совещание экспертов Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* в ноябре 2010 г. и публикация доклада этой согласительной конференции (Маастрихтского консенсуса IV) [19]. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация (РГА) разработала клинические рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых, актуальные для Российской Федерации, где представлен алгоритм выбора схемы для первичного лечения и повторных курсов [3].

Цель обзора — ознакомить с данными литературы по наиболее актуальным схемам эрадикационной терапии *H. pylori* и тактике их выбора для различных клинических ситуаций.

В огромном числе оригинальных исследований, посвященных различным схемам антигеликобактерного лечения, представлены их многочисленные модификации по составу лекарственных средств, дозам и продолжительности курса. Охватить все комбинации практически невозможно, да и не является методически правильным. С практической точки зрения имеют значение схемы, представленные в Маастрихтском консенсусе IV. Перечислим эти пять схем: 1) стандартная тройная терапия с кларитромицином (продолжительностью 7 дней или 10/14 дней), включающая ингибитор протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин (или метронидазол); 2) последовательная (англ. «sequential») схема — ИПП + амоксициллин (первые 5 дней лечения), далее ИПП + кларитромицин + метронидазол (последующие 5 дней терапии); 3) четырехкомпонентная схема без препарата висмута (по-английски она называется «concomitant») — ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол (10 дней); 4) четы-

рехкомпонентная схема с препаратом висмута (классическая квадротерапия) — ИПП + препарат висмута + тетрациклин + метронидазол (10 дней); 5) тройная терапия — ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (10 дней).

Эффективность стандартной тройной терапии зависит от ряда факторов, например от приверженности больного схеме лечения. В качестве ключевого фактора, ограничивающего процент эрадикации в исходе стандартной тройной терапии, эксперты Европейской группы по изучению *Helicobacter* называют резистентность микроорганизма к кларитромицину. Действительно, уровень резистентности к кларитромицину вырос во многих странах Центральной, Западной и Южной Европы до уровня >20%. При этом на севере Европы сохраняется низкий процент штаммов, устойчивых к кларитромицину (<10%) [20].

Тактика выбора схемы эрадикационной терапии *H. pylori* различна в зависимости от уровня резистентности к кларитромицину в регионе. При этом Маастрихтским консенсусом IV рекомендовано не применять тройную терапию с ИПП и кларитромицином при уровне резистентности к кларитромицину в регионе более 15–20%, а отдавать предпочтение квадротерапии с препаратом висмута или без него, или последовательному варианту лечения (табл. 1) [19].

В Клинических рекомендациях РГА в качестве первой линии лечения инфекции *H. pylori* принята стандартная тройная схема эрадикационной терапии, включающая двухразовый прием в день следующих препаратов: ИПП в стандартной дозе, кларитромицин 500 мг и амоксициллин 1000 мг или метронидазол 500 мг. Квадротерапия с препаратом висмута может быть назначена как вариант эрадикационной терапии первой линии или в качестве схемы терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии [3].

Стандартная тройная терапия. Эффективность и безопасность тройной терапии продемонстрирована в многочисленных исследованиях по всему миру, проанализирована в мета-анализах и систематических обзорах. Именно для тройной терапии (в отличие от других схем) дозы лекарственных средств зафиксированы в Маастрихтском консенсусе III: стандартные дозы ИПП (дважды в сутки), обеспечивающие кислотосупрессивный

Таблица 1

Выбор схемы эрадикационной терапии *H. pylori* в рекомендациях Европейской группы по изучению *Helicobacter* [18]

Очередность назначения схемы	Регионы	
	с низкой резистентностью к кларитромицину	с высокой резистентностью к кларитромицину
Первая линия	Стандартная тройная терапия или квадротерапия с препаратом висмута	Квадротерапия с препаратом висмута В случае невозможности назначения препаратов висмута – последовательная терапия (<i>sequential</i>) или квадротерапия без препарата висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол (<i>concomitant</i>))
Вторая линия	Квадротерапия с препаратом висмута или тройная терапия с левофлоксацином (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин)	Тройная терапия с левофлоксацином
Третья линия	Основана на определении резистентности <i>H. pylori</i> к антибиотикам	

Таблица 2

Показатели антибиотикорезистентности к кларитромицину в России

Исследование	Место проведения исследования	Метод определения антибиотикорезистентности	Процент штаммов <i>H. pylori</i> , резистентных к кларитромицину
Дехнич Н.Н. и соавт., 2011 [2]	Смоленск	Культуральный метод, определение минимальной подавляющей концентрации методом разведений	5,3
Осипенко М.Ф. и соавт., 2012 [8]	Новосибирск	Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (A2142G, A2143G – мутации 23S рНК)	6
Перфилова К.М. и соавт., 2012 [9]	Нижний Новгород	Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – мутации 23S рНК	6,3 (первичная резистентность) 9,3 (вторичная резистентность)
Саблин О.А. и соавт., 2011 [11]	Санкт-Петербург	Культуральный метод, диско-диффузионный метод	6,7
Abuzarova E.R. et al., 2011 [15]	Казань	ПЦР (A2143G, A2142G, T2717C – мутации 23S рНК)	11,4
Lazebnik L.B. et al., 2011 [17]	Москва	ПЦР (A2143G, A2142C, A2144G – мутации 23S рНК)	5,3 (первичная резистентность) 10,5 (вторичная резистентность)

эффект, комбинируют с кларитромицином 500 мг 2 раза/сут и амоксициллином 1000 мг 2 раза/сут (или метронидазолом 500 мг 2 раза/сут) [18]. В последние годы в литературе появились данные о снижении эффективности стандартной тройной терапии, т. е. об уменьшении процента успешно вылеченных от *H. pylori* больных, что связывают, в первую очередь, с резистентностью к макролидам. Так, D.Y. Graham и L. Fischbach отмечают, что лишь в 18% проанализированных исследований процент эрадикации *H. pylori* превзошел 85%, а в 60% не удалось достичь 80%-ного порога успешной эрадикации [16].

В Клинических рекомендациях РГА за стандартной тройной терапией закреплено положение терапии первой линии исходя из российского опыта применения такого лечения и из отече-

ственных данных по изучению антибиотикорезистентности. Существуют разные мнения об уровнях антибиотикоустойчивости в нашей стране. Например, есть сообщения о крайне высокой частоте мутаций 23S рДНК, ассоциированных с резистентностью к макролидам, у детей [5]. Вместе с тем накоплен опыт исследований из различных регионов России, которые свидетельствуют о том, что устойчивость к кларитромицину не достигла тех значений, которые могут оказать влияние на эффективность стандартной тройной терапии. Показатели антибиотикорезистентности к кларитромицину составили от 5 до 11% (табл. 2).

Стандартная тройная терапия хорошо изучена и широко освещена в российских источниках. Не ставя перед собой задачу планомерного разбора всех этих данных остановимся на работах

последних лет, которые позволили бы составить представление о проценте эрадикации *H. pylori* в результате лечения первой линии. Н.В. Смагина у 140 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих аспирин в качестве антиагреганта, получила 90% эрадикации *H. pylori* [12]. Н.Б. Хлынов и соавт. [13] описывают 85,2%, а Д.В. Лавренчук и И.М. Павлович [4] – 100% эрадикации *H. pylori* у больных атрофическим гастритом. И.В. Маев и соавт. при назначении стандартной тройной терапии на 10 дней в небольшом пилотном исследовании получили только 71,8% эрадикации, однако добавление висмута трикалия дицитрата позволило в группе сравнения повысить этот показатель до 95,2% [6].

На примере семидневной стандартной тройной терапии на основе омепразола Т.С. Оганесян показала важность полиморфизма генов цитохрома P450C19 и интерлейкина-1 β для исхода эрадикационной терапии. Эрадикация *H. pylori* была достигнута у 65,2% в группе быстрых метаболизаторов ИПП, а в группе с медленным метаболизмом составила 83,3%. При изучении биаллельного полиморфизма IL-1 β в позиции -511 было показано, что наличие провоспалительного Т-аллеля повышает вероятность успешности эрадикационной терапии, которая составила при гомозиготном варианте по Т-аллелю 91,0%, при гетерозиготном – 73,3%, при гомозиготном по С-аллелю – 56,7% [7].

Таким образом, отечественные данные позволяют говорить о достаточной успешности стандартной тройной терапии, хотя очевидно, что ее эффективность может зависеть от многих факторов, в том числе генетических особенностей пациентов. Для «преодоления» неблагоприятных факторов в Клинических рекомендациях РГА перечислены меры, позволяющие повысить эффективность стандартной тройной терапии. К ним относятся назначение удвоенной, по сравнению со стандартной, дозы ИПП дважды в сутки, увеличение продолжительности лечения с 7 до 10–14 дней, добавление к стандартной тройной схеме препарата висмута или пробиотика *Saccharomyces boulardii* [3].

Исходы любой схемы эрадикационной терапии зависят и от надежности лекарственных средств в их составе, включая ИПП. В согласительном докладе Европейской группы по изучению *Helicobacter* отдельное внимание уделено обоснованию положения о том, что удвоение дозы ИПП дает возможность увеличить процент эрадикации *H. pylori*. Результаты эрадикационной терапии зависят от биодоступности ИПП, которая обусловлена в том числе полиморфизмом CYP2C19 и гена множественной лекарственной резистентности (MDR) [19]. В одном из мета-анализов была установлена статистически достоверная разница

в проценте эрадикации между гомозиготными быстрыми метаболизаторами ИПП (у которых лечение оказалось менее успешным) и медленными метаболизаторами при назначении схем на основе омепразола; для схем на основе рабепразола и лансопразола такая разница не получена [23]. В мета-анализе A.G. McNicholl и соавт. [20] эзомепразол и рабепразол в качестве основы режимов эрадикационной терапии продемонстрировали лучшие результаты по сравнению с омепразолом, пантопразолом и лансопразолом. Для рабепразола эта разница составила 80,5% эрадикации *H. pylori* по сравнению с 76,2% для более ранних ИПП – ОШ 1,21 (1,02–1,42), а число больных, которых необходимо лечить (NNT), оказалось равным 23.

Специальный анализ влияния генотипа CYP2C19 на процент эрадикации показал, что более современные ИПП демонстрируют лучший результат именно у быстрых метаболизаторов – ОШ 1,37 (1,02–1,84) [20]. Согласно мета-анализу H.L. Tang и соавт. [27], относительно более низкий процент эрадикации *H. pylori* был выявлен у гомозиготных быстрых метаболизаторов ИПП по сравнению с гетерозиготными быстрыми метаболизаторами при назначении схем эрадикации на основе омепразола (ОШ 0,329; 95% ДИ 0,195–0,553) или лансопразола (ОШ 0,692; 95% ДИ 0,485–0,988), а также у гомозиготных быстрых метаболизаторов по сравнению с медленными метаболизаторами при назначении омепразола (ОШ 0,232; 95% ДИ 0,105–0,515) и лансопразола (ОШ 0,441; 95% ДИ 0,252–0,771). Разницы в проценте эрадикации в зависимости от генотипа CYP2C19 при применении схем на основе эзомепразола и рабепразола не найдено [27].

Любой ИПП может быть выбран в качестве основы того или иного режима антигеликобактерной эрадикационной терапии, но накопленные данные позволяют говорить о большей надежности современных ИПП, например рабепразола. Эффективность последнего в эрадикационной терапии продемонстрирована в многочисленных исследованиях в России, показавших высокий уровень успешности применения препарата, превосходящий 80%-ный рубеж [10, 13]. Рабепразол производства компании КРКА – Зульбекс® – имеет доказанный профиль биоэквивалентности с оригинальным препаратом и обладает особенностями метаболизма, которые позволяют расценивать его как надежную основу при проведении эрадикационной терапии. Очевидно, что эффективность схем на основе рабепразола не зависит от генотипа CYP2C19 и статуса «быстрого метаболизатора ИПП» [20, 27].

Для оптимизации антигеликобактерных свойств антибиотиков большое значение имеет антисекреторный эффект ИПП. Рабепразол обладает мощным антисекреторным действием уже в первый день приема, что важно при ограниченных по

срокам режимах эрадикации *H. pylori*. Так, при сравнении различных ИПП в первый день их приема средний pH для рабепразола в дозе 20 мг составил 3,4, для лансопразола 30 мг — 2,9, для пантопразола 40 мг — 2,2, для омепразола 20 мг — 1,9. При этом время с pH>4 оказалось для рабепразола 8 ч, для лансопразола — 7,4 ч, для пантопразола — 4,9 ч, для омепразола — 2,9 ч, при приеме плацебо — 0,9 ч [24].

Квадротерапия с препаратом висмута. Четырехкомпонентная схема с висмутом уже давно сформировалась как режим с доказанной эффективностью, обладающий способностью преодолевать резистентность *H. pylori* к метронидазолу. Это вновь подтверждено в одном из последних мета-анализов по оценке квадротерапии и стандартной тройной терапии в качестве первой линии лечения: процент эрадикации при чувствительных штаммах микроорганизма составил 92%, при резистентности к метронидазолу — 84,2% [28]. Результат 10-дневной квадротерапии с препаратом висмута достиг 82,5%, что оказалось выше при сравнении с 7-дневной стандартной тройной терапией, но результаты 7-дневной квадротерапии и тройной терапии были одинаковы [28]. К сожалению, четырехкомпонентная схема с препаратом висмута мало распространена в нашей стране. Так, при анализе лечения более 30 тыс. больных язвенной болезнью в стационарах г. Чебоксары в 2011 г. на долю четырехкомпонентной терапии с висмутом пришлось только 9%, она практически никогда не была применена как первая линия [1].

Тройная терапия с левофлоксацином. Тройная терапия с левофлоксацином включает в себя двухразовый прием в день ИПП в стандартной дозе + левофлоксацин 500 мг + амоксициллин 1000 мг (продолжительность лечения 10 дней). С точки зрения Клинических рекомендаций РГА тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом после неудачной попытки эрадикации первой или второй линии [3]. Таким образом, как и в международных рекомендациях, за ней закреплен статус резервного режима. Данные по резистентности *H. pylori* к левофлоксацину немногочисленны: по оценке Н.Н. Дехнич и соавт. уровень антибиотикоустойчивости составил 8,3% [2]. В.В. Цуканов и соавт. при назначении в качестве первой линии на 7 дней двухразового приема омепразола 20 мг, левофлоксацина 250 мг и амоксициллина 1000 мг получили процент эрадикации 85,2% *per protocol* и 81,5% ИТТ [14].

Последовательная терапия и четырехкомпонентная схема без препарата висмута («сочетанная» — «concomitant»). В нашей стране настоятельно требуется проведение собственных исследований, которые позволили бы уточнить место данных режимов в ведении *H. pylori*-позитивных пациентов.

При последовательной терапии больной в первые 5 дней также 2 раза в сутки получает ИПП в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг, а затем последующие 5 дней — ИПП в стандартной дозе + кларитромцин 500 мг + метронидазол или тинидазол 500 мг. В Клинических рекомендациях РГА последовательная терапия рекомендуется как альтернативный вариант лечения, назначение которого осуществляет гастроэнтеролог в нестандартных ситуациях, требующих индивидуального подхода [3]. В качестве варианта специальной четырехкомпонентной схемы обсуждается возможность назначения ИПП в сочетании с амоксициллином, кларитромицином и метронидазолом (или тинидазолом).

Таким образом, обе эти схемы объединяет то, что они не содержат препарат висмута и по сути являются четырехкомпонентными. А.Г. McNicholl и соавт. при применении сочетанной и последовательной схем в качестве первой линии получили соответственно процент эрадикации *H. pylori* 91% и 86% *per protocol*, 87% и 81% ИТТ [21]. В Маастрихтском консенсусе IV рассматриваемые схемы позиционируются как схемы лечения первой линии при невозможности применения препарата висмута для квадротерапии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину [19]. Вместе с тем есть данные о том, что их эффективность оставляет желать лучшего при уровне устойчивости *H. pylori* к макролидам более 20–30% и при одновременной резистентности к кларитромицину и метронидазолу [25]. Нельзя сказать, что эти режимы устоялись по дозам антибиотиков и продолжительности терапии, в частности, есть попытки назначать последовательную схему не на 10, а на 14 дней (7 дней + 7 дней) [25].

Почему в рекомендациях всегда обговариваются не только состав и длительность схемы лечения, но и последовательность их назначения? Выполнение правильной очередности применения позволяет добиться оптимального финального результата — эрадикации *H. pylori* у всех пролеченных лиц: в случае неудачи схемы первой линии пациентам с персистенцией микроорганизма назначают определенную вторую линию лечения, затем при необходимости третью линию. Т. Rokkas и соавт. подтвердили правильность концепции преемственности режимов эрадикационной терапии, предложенной в докладе Маастрихтского консенсуса III: у 504 больных удалось добиться эрадикации *H. pylori* в 98,1% при использовании схем в рамках стандартного подхода [26]. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых также максимально ориентированы на удобство практической работы с обеспечением преемственности терапии на уровне оказания первичной и специализированной медицинской помощи и позволяют добиться стабильного, воспроизводимого результата.

Список литературы

1. Бусалаева Е.И., Максимова М.Е., Агушева И.И. Лечение язвенной болезни в реальной клинической практике // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 5 (прил. 40). — С. 19.
1. Busalajeva E.I., Maksimova M.E., Aguseva I.I. Treatment of peptic ulcer in actual clinical practice // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 5 (enc. 40). — P. 19.
2. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Алимов А.В. и др. Чувствительность *H. pylori* к антимикробным препаратам в Смоленске // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 5 (прил. 38). — С. 27.
2. Dekhnich N.N., Kostyakova E.A., Alimov A.V. et al. *H. pylori* sensitivity to antimicrobial agents in Smolensk // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 5 (enc. 38). — P. 27.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шенгулин А.А. и комитет экспертов. 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.
3. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A. and board of experts. 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.
4. Лавренчук Д.В., Павлович И.М. Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на активность процесса в слизистой оболочке у больных хроническим атрофическим гастритом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 5 (прил. 40). — С. 30.
4. Lavrenchuk D.V., Pavlovich I.M. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on process activity in mucosa in patients with chronic atrophic gastritis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 5 (enc. 40). — P. 30.
5. Леоневская Н.М., Эрдес С.И., Кулешов К.В. и др. Молекулярно-генетический анализ мутаций 23S рДНК, ассоциированных с резистентностью *Helicobacter pylori* к макролидам // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 5 (прил. 38). — С. 121.
5. Leonevskaya N.M., Erdes S.I., Kuleshov K.V. et al. Molecular genetic analysis of mutations 23S pDNA, associated with *Helicobacter pylori* macrolide resistance // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 5 (enc. 38). — P. 121.
6. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. Включение препарата висмута и эзомепразола в состав тройной схемы эрадикационной терапии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 5 (прил. 40). — С. 32.
6. Maev I.V., Samsonov A.A., Korovin T.I. Addition of bismuth agent and esomeprazole in triple mode of eradication therapy // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 5 (enc. 40). — P. 32.
7. Оганесян Т.С. Значение полиморфизма генов цитохрома P450C19 и интерлейкина-1β для прогноза эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — М., 2008. — 24 с.
7. Oganesyanyan T.S. Value of cytochrome-P450C19 and interleukin-1β genetic polymorphism for prognosis of efficacy of eradication therapy of peptic ulcer of the stomach and duodenum associated to *Helicobacter pylori*: Author's abstract. MD degree thesis. — M., 2008. — 24 p.
8. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалте Ю.Д. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 5 (прил. 40). — С. 36.
8. Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A., Shakalite Yu.D. et al. Clarithromycin-resistance of *Helicobacter pylori* in Novosibirsk // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 5 (enc. 40). — P. 36.
9. Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Неумоина 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. 22, № 5 (прил. 40). — С. 37.
9. Perfilova K.M., Neumoina N.V., Neumoina M.V. et al. Study of *H. pylori* macrolides resistance in patients with chronic diseases of the stomach and duodenum // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 5 (enc. 40). — P. 37.
10. Петрова Е.Г. Сравнительная оценка пяти- и семидневной эрадикационных схем с использованием рабепразола у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — М., 2005 — 24 с.
10. Petrova E.G. Comparative evaluation of five and seven-day eradication modes with application of rabeprazole in patients with peptic ulcer of duodenum associated to *H. pylori*: Author's abstract. MD degree thesis. — M., 2005 — 24 p.
11. Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В. и др. Факторы, определяющие эффективность эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2011. — № 2. — С. 8–12.
11. Sablin O.A., Mikhaylov N.V., Yurin M.V. et al. Factors determining eradication therapy efficacy of *Helicobacter pylori*-associated diseases // Consilium Medicum. Gastroenterologiya. — 2011. — N 2. — P. 8–12.
12. Смагина Н.В. Оценка результатов эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в сочетании с сердечно-сосудистой патологией // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 5 (прил. 38). — С. 35.
12. Smagina N.V. Evaluation of *Helicobacter pylori* eradication results in patients with stomach and duodenum peptic ulcer in combination to cardio-vascular diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 5 (enc. 38). — P. 35.
13. Хлынов Н.Б., Чикунова М.В., Лисовская Т.В. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* тройной терапией у больных с атрофическим гастритом в Екатеринбургe // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 5 (прил. 38). — С. 38.
13. Khlynov N.B., Chikunova M.V., Lisovskaya T.V. et al. Efficacy of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with atrophic gastritis in Yekaterinburg // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 5 (enc. 38). — P. 38.
14. Цуканов В.В., Ржавичева О.С., Куперштейн Е.Ю. и др. Эффективность тройной схемы с левофлоксацином для эрадикации *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 5 (прил. 38). — С. 39.
14. Tsukanov V.V., Rzhavicheva O.S., Kupershteyn E.Yu. et al. Efficacy of triple mode with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 5 (enc. 38). — P. 39.
15. Абузарова Е.Р., Абдулхакоев Р.А., Чернов В.М. et al. Prevalence of A2143G, A2142G and T2717C mutations of *H. pylori*-23S rRNA in Kazan (Russia) // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16 (suppl. 1). — P. 119.
16. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 1143–1153.
17. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Belousova N.L. et al. Frequency of site-specific mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* in Moscow // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16 (suppl. 1). — P. 121.
18. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concept in the management of *Helicobacter*

- pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 772–781.
19. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.* et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 646–664.
 20. *McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P.* Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 36, N 5. – P. 414–425.
 21. *McNicholl A.G., Marin A.C., Molina-Infante J.* et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice // Gut. – 2013. – PMID 23665990.
 22. *Megraud F.* *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 1502.
 23. *Padol S., Yuan Y., Thabane M.* et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101 – P. 1467–1475.
 24. *Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M.* et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17. – P. 1507–1514.
 25. *Rimbara E., Fischbach L.A., Graham D.Y.* Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 8. – P. 79–88.
 26. *Rokkas T., Sechopoulos P., Robotis I.* et al. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third line empirical regimen // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 21–25.
 27. *Tang H.L., Li Y., Hu Y.F.* et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials // PLoS One. – 2013 – Vol. 8, N 4. – P. 162.
 28. *Venerito M., Krieger T., Ecker T.* et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection // Digestion. – 2013. – Vol. 19, N 1. – P. 33–45.

Непрерывно рецидивирующее (на протяжении двух лет) течение диарейного варианта СРК

(Клиническое наблюдение)

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

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

Continuously relapsing (for two years) course of diarrheal variant of IBS (Clinical case)

Ye.A. Poluektova, S.Yu. Kuchumova, A.A. Kurbatova, A.A. Sheptulin,
O.S. Shifrin, V.T. Ivashkin

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

Цель публикации. На примере клинического наблюдения продемонстрировать современный алгоритм диагностики и выбора патогенетически обоснованной терапии у пациента с непрерывно рецидивирующим течением синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Основные положения. Больной Ш., 20 лет, обратился в клинику с жалобами на ноющую боль в нижних отделах живота, усиливающуюся после еды и уменьшающуюся после дефекации, учащение стула до 6 раз в день, преимущественно в утренние часы, общую слабость. Болен около двух лет, когда после употребления недоброкачественной пищи возникли тошнота, рвота съеденной пищей, боль в животе, многократный жидкий стул с примесью слизи. Тошнота и рвота на следующий день болезни

The aim of the publication. By the example of clinical case to show modern algorithm of diagnostics and choice of pathogenetically proved treatment for patient with continuously relapsing course of irritable bowel syndrome (IBS).

Key points. Patient S., 20 years, has addressed in clinic with symptoms of boring pain in the lower regions of the abdomen, aggravating after meal and decreasing after defecation, increase of stool frequency up to 6 times day, mainly in the morning time, general weakness. Symptoms developed about two years ago after the intake of unsound food nausea, vomiting by taken food, abdominal pain, frequent stool with admixture of mucus appeared. Patient had no nausea and vomiting the next day, however the abdominal pain and unstable stool persisted for a long time.

Полуэктова Елена Александровна – кандидат медицинских наук, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Poluektova Yelena A – MD, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Кучумова Светлана Юрьевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: svetlana.kuchumova@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Kuchumova Svetlana Yu – post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: svetlana.kuchumova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

не возникали, однако боль в животе и неустойчивый стул сохранялись длительное время.

Пациент неоднократно обследовался, но по данным проведенного обследования существенных отклонений от нормы обнаружено не было. Назначались спазмолитики различных групп, ферментные и антисекреторные препараты без выраженного эффекта, в связи с чем через два года от начала заболевания госпитализирован в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. В клинике проводился дифференциальный диагноз между органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (эрозивно-язвенным поражением верхних отделов ЖКТ, глютенной энтеропатией, воспалительными заболеваниями кишечника), функциональным расстройством ЖКТ, исключалась гиперфункция щитовидной железы.

На основании жалоб, данных анамнеза и проведенного обследования поставлен клинический диагноз: постинфекционный синдром раздраженного кишечника, вариант с преобладанием диареи. Назначенная терапия, включающая в себя диоктаэдрический смектит, пробиотик и нейролептик, привела к полному устранению всех симптомов заболевания.

Заключение. Тщательный сбор анамнеза и проведение детального лабораторно-инструментального обследования позволили установить клинический диагноз у пациента, а назначение патогенетически обоснованного лечения способствовало достижению ремиссии заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кишечная микрофлора, плотные межклеточные контакты, пробиотики, диоктаэдрический смектит.

До недавнего времени функциональные расстройства *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) рассматривались как состояния, при которых клинические симптомы не объясняются структурными, органическими или биохимическими изменениями.

Всего несколько лет назад основной причиной, вызывающей развитие *синдрома раздраженного кишечника* (СРК), относящегося к функциональным расстройствам ЖКТ, считался в подавляющем большинстве случаев перенесенный психоэмоциональный стресс у лиц с генетической предрасположенностью к данному заболеванию; у меньшей части больных — перенесенная кишечная инфекция.

Согласно современным представлениям СРК — биопсихосоциальное заболевание. В его формировании принимают участие психологические, социальные и биологические факторы, совокупное влияние которых приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности, нарушению моторики кишки и замедлению прохождения

The patient was repeatedly examined, but according to carried out investigation no significant changes were revealed. Antispasmodics of various groups, enzyme and antisecretory agents in this relation were prescribed to him without any noteworthy effect for two years prior to admission to Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. In the clinic differential diagnosis between organic diseases of gastro-intestinal tract was carried out (erosive-ulcerative lesion of the upper parts of GIT, celiac disease, inflammatory bowel diseases), functional gastro-intestinal disorder, thyroid gland hyperfunction).

According to symptoms, data of past history and carried out investigation clinical diagnosis was made: postinfectious irritable bowel syndrome, diarrhea-prevalent variant. Prescribed treatment included dioctaedric smectite, probiotic and antipsychotic drug, which had led to complete relief of all symptoms.

Conclusion. Careful taking past history and carrying out detailed laboratory and instrumental tool investigation allowed to establish clinical diagnosis in the patient, and pathogenically proven treatment promoted achievement of disease remission.

Key words: irritable bowel syndrome, intestinal microflora, tight intercellular junctions, probiotics, dioctaedric smectite.

газов по кишке, что манифестирует симптомами заболевания (боль в животе, метеоризм и нарушения стула) [16].

В настоящее время определяющая роль в развитии СРК, а также в формировании характера его течения (непрерывно рецидивирующее, с редкими обострениями) отводится наличию при данном заболевании биологических изменений.

Предлагаемое клиническое наблюдение демонстрирует современный алгоритм постановки диагноза СРК, возможности выявления изменений на уровне кишечной стенки, приводящих к возникновению симптомов, теоретически обоснованные подходы к назначению лечения и определению прогноза.

Пациент Ш., 20 лет, обратился в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на ноющую боль в нижних отделах живота, усиливающуюся после еды и уменьшающуюся после дефекации, учащение стула до 6 раз в день, пре-

имущественно в утренние часы (стул жидкий, не содержащий примеси слизи и крови), общую слабость. Перечисленные жалобы значительно ограничивали социальную активность больного.

Из анамнеза известно, что два года назад, во время летних каникул, после употребления в пищу овощного салата возникли тошнота, рвота съеденной пищей, боль в животе, многократный жидкий стул с примесью слизи. На следующий день тошнота и рвота уменьшились, однако боль в животе и неустойчивый стул сохранялись.

Пациент обратился в поликлинику по месту жительства. На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра его состояние было расценено как острый гастрит. Назначались обволакивающие и антисекреторные препараты без существенного эффекта. В дальнейшем неоднократно проводились УЗИ органов брюшной полости, *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), посева кала на дизентерийную группу. Существенных отклонений от нормы по результатам проведенных обследований выявлено не было. Назначались спазмолитики различных групп, ферментные, антисекреторные препараты без существенного эффекта. Отсутствие значимого улучшения на протяжении почти двух лет послужило поводом для обращения больного в нашу клинику.

При объективном осмотре: состояние пациента удовлетворительное, телосложение астеническое, индекс массы тела — 18,9 кг/м². Язык влажный, обложен желтоватым налетом. Кожные покровы смуглые, видимые слизистые влажные, розовые, отеков нет. Пальпируется перешеек щитовидной железы. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений — 75 в минуту, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот активно участвует в дыхании, аускультативно выслушивается несколько усиленная перистальтика, одинаковая в симметричных областях. При пальпации определяется болезненность в проекции слепой и сигмовидной ободочной кишки. Печень и селезенка перкуторно не увеличены. Симптомов раздражения брюшины нет.

На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра пациенту был поставлен предварительный диагноз: постинфекционный синдром раздраженного кишечника, вариант с преобладанием диареи.

Среди множества заболеваний, протекающих с болью в животе и хронической диареей, диагноз функционального расстройства казался более вероятным, поскольку жалобы больного соответствовали Римским критериям третьего пересмотра. Заболевание на протяжении двух лет протекало без существенной отрицательной динамики. При осмотре пациента не было выявлено каких-либо изменений со стороны объективного статуса.

В частности, не отмечалось повышенной влажности кожных покровов, увеличения щитовидной железы, тахикардии, экзофтальма, положительных глазных симптомов, которые позволили бы заподозрить гипертиреоз.

Не было обнаружено отклонений со стороны крупных и мелких суставов, изменения кожных покровов, которые встречаются почти у 40% пациентов, страдающих *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК) [1], а также признаков полигиповитаминоза и нарушения трофики в виде сухости, шелушения кожи и глоссита, характерных для глютенной энтеропатии (целиакии). Тем не менее, установленный диагноз на данном этапе оставался предварительным, и для его подтверждения необходимо было достоверно исключить органическую патологию кишечника, учитывая нередко встречающееся малосимптомное течение целиакии у взрослых и отсутствие четкой корреляции между клиническими проявлениями и изменениями, выявленными при эндоскопическом исследовании у лиц, страдающих болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.

В клинике пациенту было проведено лабораторное обследование.

Общий анализ крови: гемоглобин — 133,5 г/л, эритроциты — $4,27 \cdot 10^{12}$, гематокрит — 38,5%, лейкоциты — $5,98 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы — 63,2%, лимфоциты — 26,5%, моноциты — 4,8%, эозинофилы — 2,3%, базофилы — 0,9%, тромбоциты — $155,8 \cdot 10^9$ /л, цветовой показатель — 0,93, СОЭ — 5 мм/ч.

Биохимический анализ крови: натрий — 146 мэкв/л, калий — 5,0 мэкв/л, кальций — 2,39 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 16 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза — 25 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 49 ЕД/л, общий белок — 67 г/л, альбумин — 46 г/л, глюкоза — 5,31 ммоль/л, креатинин — 1,1 мг/дл, амилаза — 75,3 ЕД/л, общий билирубин — 7,3 мкмоль/л, прямой билирубин — 1,3 ммоль/л, железо — 23,4 мкмоль/л, общий холестерин — 4,28 ммоль/л, триглицериды — 0,85 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности — 0,17 ммоль/л. IgA — 158 мг/дл, IgM — 110 мг/дл, IgG — 1100 мг/дл. HbsAg — отр., HCVab — отр., антитела ВИЧ в процессе иммуноферментного анализа не выявлены. КСР на сифилис отр.

Ревматоидные пробы: ревматоидный фактор (кач.) — отр., С-реактивный белок — отр. Фибриноген — 2,25 г/л (норма 1,8–4,5).

Общий анализ мочи: рН — 6,5, уд. вес — 1014, прозрачность — полная, белок, сахар, ацетон — нет, желчные пигменты — отр., эпителиальные клетки плоские — немного, лейкоциты — 1–2 в поле зрения, эритроциты — 0–0–1 в поле зрения, слизь — немного, бактерии — умеренное количество.

Амилаза мочи: 296 ед/л (в норме 100–500).

Анализ кала: бензидиновая проба — отр., мышечные волокна сохранившие/потерявшие поперечную полосатость +—/—, соединительная

ткань —, нейтральный жир —, жирные кислоты —, мыла +-, крахмал —, клетчатка перевариваемая/неперевариваемая —/++, йодофильная флора +-, лейкоциты, яйца глистов, простейшие, эритроциты — не обнаружены.

Все перечисленные показатели находились в пределах нормальных значений.

Поскольку постановка диагноза СРК требует обязательного исключения целиакии, у пациента исследовались *антитела к эндомиозию* (EmA) и *тканевой трансглутаминазе* (TTG):

Были получены следующие результаты: IgA EmA, IgG EmA — 0 (в норме <2,5); IgA TTG 1,03 МЕ/мл (в норме 0,00–2,00); IgG TTG 0,5 МЕ/мл (в норме 0,00–2,00).

Для оценки состояния желчного пузыря — определения толщины его стенок, наличия осадка в просвете и способности к адекватному сокращению было выполнено УЗИ органов брюшной полости. При нарушении координированной моторики желчного пузыря, желчных протоков, а также сфинктерного аппарата возможно поступление как недостаточного, так и избыточного количества желчи в *двенадцатиперстную кишку* (ДПК), причем в обоих случаях возможно развитие диареи: при недостатке поступления желчи — гиперосмолярной, а вследствие нарушения переваривания жиров при избыточном поступлении желчи в кишку — гиперкинетической [3].

УЗИ органов брюшной полости с УЗ-холестеографией: левая доля печени — 53 мм, правая доля — 114 мм. Контуры ровные, паренхима уплотнена по порталным трактам. Воротная вена 10 мм. Желчный пузырь 70×25 мм, стенки не уплотнены, просвет однородный. Поджелудочная железа 23–15–21 мм, контуры ровные, паренхима однородная, вирсунгов проток не расширен. Селезенка 96×36 мм, контуры ровные, паренхима средней эхогенности. Селезеночная вена в воротах селезенки 6,6 мм. Правая почка 104×42 мм, паренхима 16 мм, контуры ровные, чашечно-лоханочная система не расширена. Левая почка 110×40 мм, паренхима 19 мм, контуры ровные, чашечно-лоханочная система не расширена. При надавливании УЗ-датчиком определяется болезненность в области селезеночного угла толстой кишки, петля ее умеренно расширена с большим количеством газобразного содержимого. *Заключение:* раздраженная нисходящая кишка, коэффициент сокращения желчного пузыря 62%.

Поскольку «золотым стандартом» диагностики целиакии служит проведение серологического анализа крови в сочетании с гистологическим исследованием слизистой оболочки тонкой кишки, больному была выполнена ЭГДС с биопсией ДПК. Кроме того, выполнение ЭГДС позволило исключить эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, оценить наличие обсемененности *H. pylori*.

ЭГДС: пищевод проходим, кардия смыкается. Желудок обычной формы и размеров, содержит умеренное количество светлого секрета. Складки рельефные, невысокие, расположены продольно. Слизистая оболочка неравномерно гиперемирована, при эндопальпации эластичная. Угол желудка не изменен. Привратник свободно проходим. Луковица ДПК не деформирована, слизистая диффузно незначительно гиперемирована. Большой дуоденальный сосочек (БДС) не изменен, в просвете кишки желчи нет. Выполнена биопсия слизистой оболочки для проведения быстрого уреазного теста, исключения целиакии и *синдрома избыточного бактериального роста* (СИБР). *Заключение:* антральный гастрит, невыраженный дуоденит; быстрый уреазный тест — отр., СИБР не выявлен.

Результаты гистологического исследования: укорочения ворсинок, увеличения глубины крипт и количества интраэпителиальных лимфоцитов не найдено.

Выполнение колоноскопии у пациентов с хронической диареей следует считать обязательным при постановке диагноза СРК [3]. Эндоскопическое исследование толстой и дистального отдела подвздошной кишки в сочетании с биопсией позволяет надежно исключить ВЗК (неспецифический язвенный колит), болезнь Крона, микроскопический колит), новообразования толстой кишки, кроме того, при наличии письменного согласия пациента, получить материал для проведения иммуногистохимического исследования с целью определения уровня про- и противовоспалительных цитокинов, а также экспрессии белков, формирующих плотные контакты в кишечной стенке.

Колоноскопия: аппарат проведен в терминальный отдел подвздошной кишки, который осмотрен на протяжении 15 см. Слизистая оболочка бледно-розовая; просвет купола слепой кишки не деформирован. Баугиниева заслонка губовидной формы, эластичная. Тонус сохранен, в правых отделах несколько повышен. Архитектоника просвета классическая, слизистая бледно-розовая, гладкая, блестящая, сосудистый рисунок четкий. В просвете следы кишечного содержимого с примесью желчи. *Заключение:* органической патологии толстой кишки не выявлено. Выполнена биопсия слизистой оболочки сигмовидной ободочной кишки для определения уровня экспрессии TNF- α , Ил-10, Ил-2, клаудинов 2, 3 и 5.

Результаты иммуногистохимического исследования: экспрессия TNF- α — 5 (в группе контроля — 1), Ил 10 — 2 (в группе контроля — 4), Ил 2 — 6 (в группе контроля — 1,5), экспрессия клаудина 3 и клаудина 5 значительно снижена по сравнению с группой контроля [5].

Выявленные при проведении иммуногистохимического исследования изменения могут свидетельствовать о нарушении проницаемости эпи-

телиального пласта и предрасположенности к персистенции воспаления в кишечной стенке.

Таким образом, на основании жалоб, данных анамнеза, объективного обследования, результатов лабораторных и инструментальных исследований пациенту был поставлен клинический диагноз постинфекционного синдрома раздраженного кишечника с диареей.

Общепринятым считается выделение в лечении больных с СРК трех ступеней, или этапов.

Первая ступень — общие мероприятия, направленные на создание союза между врачом и пациентом, заключающегося в формировании общего взгляда на природу симптомов заболевания и диагноз, согласованность в отношении тактики лечения (обоснование выбора препарата, сроков ожидания терапевтического эффекта, причин для смены лечебной тактики, обсуждение возможных нежелательных явлений).

Вторая ступень — назначение симптоматических препаратов для купирования основного клинического симптома.

Третья ступень — применение психофармакологических препаратов и психотерапевтических методов лечения.

Для устранения боли при СРК используются различные группы спазмолитиков: блокаторы М-холинорецепторов, натриевых, кальциевых каналов, а также трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [8].

В случаях СРК с преобладанием запоров применяются: слабительные, увеличивающие объем каловых масс (*пустые оболочки семян подорожника*), осмотические слабительные (*макроголь 4000, лактулоза*), слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (*бисакодил*) — на срок не более 10–14 дней [8].

При СРК с диареей назначаются *лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит (Смекта)*, невсасывающийся антибиотик *рифаксимин* и *пробиотики* [8].

При выборе препарата мы руководствовались данными, приведенными в ряде опубликованных исследований, посвященных проблеме изучения патогенеза и лечения больных с СРК [18, 19, 21, 23], а также результатами обследования нашего пациента.

Участие генетических факторов в развитии СРК изучается на протяжении многих лет, в литературе приводились данные о том, что симптомы заболевания у монозиготных близнецов встречаются чаще, чем у дизиготных [22]. Более детально механизмы генетической предрасположенности начали изучаться лишь в последние годы. В частности, исследована экспрессия генов, ответственных за синтез белков, формирующих плотные межклеточные контакты между эпителиоцитами, за выработку ключевых

про- и противовоспалительных цитокинов [11, 15, 21, 30].

На основании анализа полученных результатов были сделаны выводы: у больных с СРК достоверно чаще по сравнению с группой контроля определяется нарушение экспрессии генов, ответственных за синтез белков (окклюдин, молекулы адгезии, клаудины), формирующих плотные клеточные контакты между эпителиоцитами [21, 30]; кроме того, у пациентов, страдающих данным заболеванием, повышен синтез белков, принимающих участие в формировании структуры сигнальных рецепторов (*toll-like receptor, TLR*), обеспечивающих взаимодействие организма человека с бактериальными клетками. Причем уровень синтеза указанных протеинов зависит от качественного и количественного состояния кишечной микрофлоры, повышаясь при наличии избыточного бактериального роста, например за счет патогенной *E. coli*, вытесняющей преобладающие в норме в кишечнике сапрофитные микроорганизмы [29].

У больных с СРК определяется также генетически обусловленное нарушение цитокинового баланса в сторону увеличения выработки провоспалительных и снижения выработки противовоспалительных цитокинов, в связи с чем формируется чрезмерно сильный и длительный воспалительный ответ на наличие инфекционного агента [2, 23].

В последнее время в литературе широко обсуждается повышенная частота выявления СИБР при СРК, однако единого мнения пока не существует [13, 25, 26].

У обследованного нами пациента удалось выявить снижение выработки противовоспалительного цитокина Ил-10, повышение уровня провоспалительных цитокинов TNF- α и Ил-2, а также значительное снижение экспрессии белков, формирующих плотные межклеточные контакты, — клаудина 3 и 5 (рис. 1).

Таким образом, у анализируемого больного можно предположить следующее развитие событий. В результате генетически обусловленного дефекта синтеза клаудинов 3 и 5 проницаемость эпителиального слоя кишечной стенки оказалась исходно нарушенной, что в период острой кишечной инфекции привело к увеличению количества патогенных бактериальных клеток, проникших под эпителиальный пласт, и последующему избыточному выбросу биологически активных веществ (гистамин, лейкотриены и др.), способствующих в условиях цитокинового дисбаланса поддержанию воспалительных изменений в кишечной стенке [2].

Длительно протекающее воспаление в стенке кишечника обусловило формирование повышенной чувствительности ноцицепторов — периферическую сенситизацию, выражающуюся в форме гипералгезии (значительное болевое ощущение при легком болевом раздражении) и аллодинии (возникновении боли при воздействии неболевых

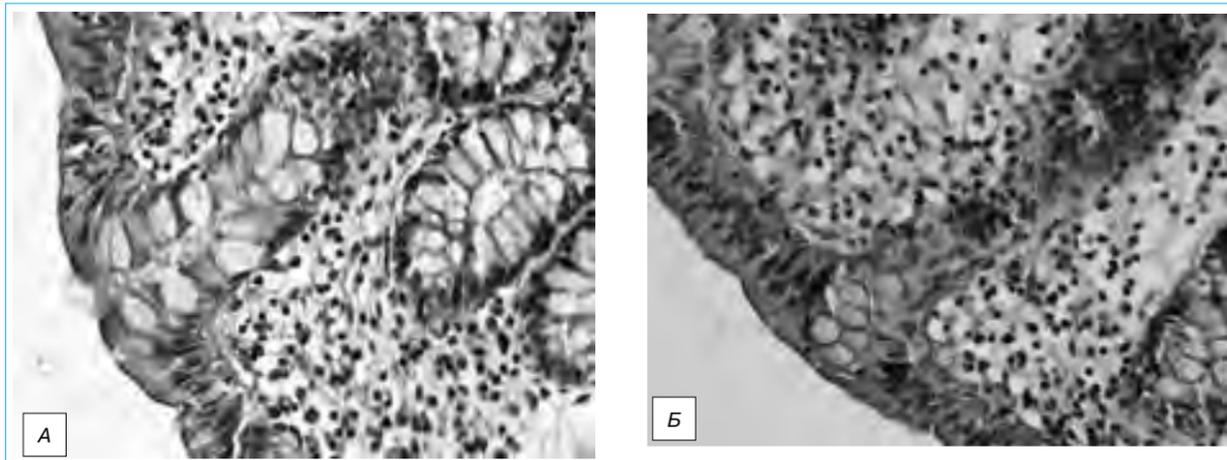


Рис. 1. Экспрессия клаудина 3 (А) и клаудина 5 (Б) в поверхностном эпителии биоптата сигмовидной ободочной кишки у больного Ш., 20 лет. По результатам иммуногистохимического исследования экспрессия клаудина 3 и клаудина 5 значительно снижена по сравнению с группой контроля (2 балла).

Иммуногистохимическое исследование экспрессии клаудинов 3 и 5 проводилось на депарафинированных срезах, расположенных на стеклах, покрытых APES-слоем. Неокрашенные срезы обрабатывали по стандартной методике иммуногистохимии с применением термической демаскировки антигенов в водяной бане. В полученных биоптатах определяли уровень и локализацию экспрессии клаудинов 3 и 5. В качестве первичных антител использовали моноклональные антитела к клаудинам 3 и 5 (Lab Vision, клаудин 3 1:100, клаудин 5 1:100). После этого срезы инкубировали со вторичными антителами, затем отмывали в фосфатном буфере (рН 7,0–7,6).

Для метки вторичных антител применяли авидин-биотиновый комплекс (АВК КИТ, ДАКО). Для визуализации места связывания антитела с антигеном использовали метку — фермент, пероксидазу хрена, в присутствии перекиси водорода и колориметрического реактива с 3,3'-диаминобензидином (LSAB, Dako Cytomation). В результате образовывался нерастворимый в органических растворителях конечный продукт реакции, который визуализировался в виде коричневого окрашивания структур клеток.

Далее стекла ополаскивали в дистиллированной воде и ядра подкрашивали гематоксилином. Затем стекла проводили по батарее из дистиллированной воды, 70% спирта, 80% спирта, двух 95% спиртов, двух абсолютных спиртов и трех ксилолов. После этого срезы заключали в синтетическую среду с использованием покровных стекол. Для контрастирования ядер проводили окраску препаратов гематоксилином.

Результаты исследования оценивали по общепринятой методике в баллах количественным и полуколичественным методами в зависимости от процента окрашенных клеточных ядер. Оценка интенсивности реакции проводилась по 6-балльной системе: 2 балла — до 20% окрашенных клеток; 4 балла — от 20 до 40%; 6 баллов — более 40% окрашенных клеток. Для клаудинов отдельно оценивали локализацию продукта реакции и его интенсивность: мембранное и диффузно-цитоплазматическое окрашивание [5]

раздражителей) [14]. Повышенная активность ноцицепторов привела к усилению интенсивности электрического импульса, следующего от кишечной стенки к структурам *центральной нервной системы* (ЦНС), и как следствие данного процесса — к повышению возбудимости центральных ноцицептивных структур мозга (формированию центральной сенситизации) [6]. При этом в структурах ЦНС (спинной мозг, ядра таламуса, кора больших полушарий) возникли очаги патологической электрической активности.

Главное свойство очагов патологической электрической активности заключается в возможности спонтанного возбуждения и наличии функциональной связи с областью первичного поражения. Кроме того, в условиях длительной стимуляции возникает слабость и нарушается функция антиноцицептивных структур, что, в свою очередь, приводит к формированию в ЦНС комплекса гипервозбудимых нейронов, которые становятся источ-

ником импульсов, активирующих ретикулярную формацию, ядра таламуса, лимбическую систему, кору головного мозга. Таким образом, возникает патологическая активная система [4], составляющая патофизиологическую основу хронического болевого синдрома и сопутствующих симптомов. Особенности ее активации, а также структуры, входящие в состав, определяют у таких пациентов клиническую картину заболевания, а также формирование эмоциональных нарушений.

Эмоциональные расстройства (в виде тревожного и/или депрессивного состояния) характерны практически для всех пациентов, страдающих СРК, и в большинстве случаев требуют медикаментозной коррекции [7].

У больного Ш. уровень депрессии по Гамильтону (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS) составлял 12 баллов, что соответствовало легкому депрессивному расстройству, уровень тревоги по Гамильтону (*Hamilton Anxiety*

Rating Scale, HARS) — 21 балл, что соответствовало наличию тревожного состояния. Пациент был проконсультирован психиатром, сделавшим заключение: психический статус больного определяется навязчивыми тревожными сомнениями в отношении природы соматических жалоб; вне связи с актуальностью соматических симптомов интенсивность тревожных переживаний может нарастать или уменьшаться; согласно клиническому впечатлению поиск пациентом медицинской помощи обусловлен интенсивностью обсессивно-фобической симптоматики. *Окончательное заключение:* тревожно-фобическое расстройство у личности, характеризующейся ананкастными чертами (ананкастные черты личности — склонность к чрезмерной мнительности, перфекционизму, тревожности, обеспокоенности несущественными деталями происходящего; периодически могут возникать компульсии и обсессии — навязчивые страхи, опасения, мысли и действия).

С учетом изложенного в настоящее время сформулированы новые принципы терапии СРК: нормализация уровня проницаемости кишечной стенки, адсорбция продуктов метаболизма бактерий, населяющих кишку, сохранение популяции сапрофитных микробных клеток в просвете кишки, нормализация моторики ЖКТ.

Больному был назначен следующий курс лечения: Смекта (диоктаэдрический смектит) — 1 пакетик 3 раза в день, Флорасан Д (*Bifidobacterium bifidum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium longum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium infantis* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ), Тералиджен (алимемазин) 5 мг 3 раза в день.

Согласно результатам исследования К. Ронпсаму и соавт., у больных, страдающих СРК, увеличено общее количество бактерий в просвете кишки по сравнению со здоровыми добровольцами, в связи с чем адсорбция избыточного количества микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности является необходимым условием для полноценной работы ЖКТ [27]. Благодаря дискоидно-кристаллической структуре, полярной структуре и значительной площади поверхности Смекта отличается существенной адсорбционной способностью (в 6 раз превышающей таковую у активированного угля), что позволяет препарату связывать и выводить из организма различные патогенные агенты [9].

Кроме того, Смекта обладает доказанным цитопротективным действием [28] в отношении слизистой оболочки кишечника, образуя поливалентные связи с гликопротеинами слизи и увеличивая толщину естественного слизистого барьера, что в условиях «неполноценности» плотных контактов между эпителиальными клетками существенно снижает проницаемость кишечной стенки для бактериальных клеток, препятствуя развитию воспалительных изменений в стенке кишки.

Благодаря восстановлению сниженной проницаемости кишечной стенки Смекта ограничивает возможность взаимодействия факторов адгезии (пили, интегрины) патогенных микроорганизмов с кишечным эпителием, тем самым ограничивая их популяцию и косвенно способствуя нормализации состава кишечной микрофлоры.

Помимо этого, Смекта оказывает прямое модулирующее действие на экспрессию противовоспалительных цитокинов, способствуя завершению воспалительной реакции в стенке кишки [24].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании F.Y. Chang и соавт., уровень доказательности которого относился ко II категории, а уровень практических рекомендаций — к категории В, оценивалась эффективность применения диоктаэдрического смектита в течение 8 нед у 104 пациентов с диарейным вариантом СРК. Ежедневный прием препарата (1 пакетик 3 раза в день) способствовал достоверному (по сравнению с плацебо) уменьшению интенсивности боли в животе и метеоризма [12].

Эффективность пробиотических препаратов, содержащих бифидо- и лактобактерии, у больных с СРК доказана в достаточно большом количестве исследований [17]. Флорасан Д (*Bifidobacterium bifidum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium longum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium infantis* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ) был назначен пациенту с целью сохранения кишечного гомеостаза путем поддержания определенного уровня кислотности в просвете толстой кишки за счет образования в процессе метаболизма микроорганизмов, входящих в состав препарата, летучих жирных кислот с короткой цепью (уксусной, пропионовой, масляной), подавления бактериальной адгезии патогенных микроорганизмов за счет конкуренции за питательные вещества и синтеза таких антибактериальных веществ, как бактериоцины и дефензины [20].

Тералиджен (алимемазин) назначался для снижения уровня общего внутреннего напряжения, повышения устойчивости к обыденным житейским психотравмирующим ситуациям, устранения эпизодов подавленности, тревожного напряжения, улучшения ночного сна, уменьшения выраженности симптомов вегетативной дисфункции и соматического дискомфорта.

Каков предполагаемый прогноз у наблюдавшегося пациента?

На основании исследования, выполненного в нашей клинике, определены следующие прогностические факторы достижения полной ремиссии у больных с СРК: отсутствие обращения за медицинской помощью при каждом обострении заболевания, отсутствие симптомов функциональной диспепсии в период обострений, отсутствие патологических примесей (слизи и непереваренных фрагментов пищи) в кале во время обострения

Прогностические факторы достижения полной ремиссии
у больных с СРК (в порядке убывания)

Факторы	Отношение шансов [ОШ] и доверительный интервал [ДИ]
Отсутствие обращения за медицинской помощью при каждом обострении заболевания	32,2 [3,4;303,7]
Отсутствие симптомов функциональной диспепсии в период обострений заболевания	18,1 [2,0; 164,3]
Возраст больного ≤30 лет	12,6; [2,2; 71,6]
Возраст к моменту установления диагноза ≤25 лет	11,8 [2,4; 58,5]
Отсутствие патологических примесей (слизи и непереваренных фрагментов пищи) в кале в период обострений заболевания	8,7 [1,6; 48,1]

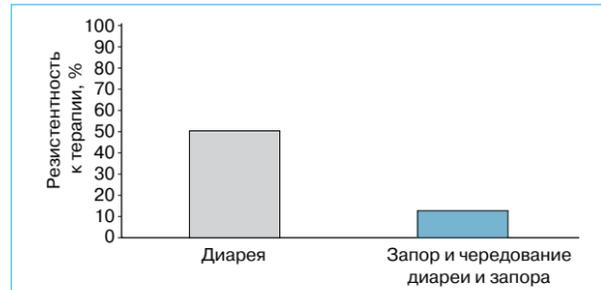


Рис. 2. Влияние клинического варианта СРК с преобладанием диареи на вероятность непрерывно рецидивирующего течения заболевания

У больных с преобладанием в клинической картине СРК запоров или чередованием запоров и диареи непрерывно рецидивирующее течение заболевания наблюдалось в 12,8% случаев, его отсутствие – в 87,2%. Различия между группами достигли статистически значимого уровня: $p=0,0093$; ОШ 6,8 [1,4; 33,5] [10]

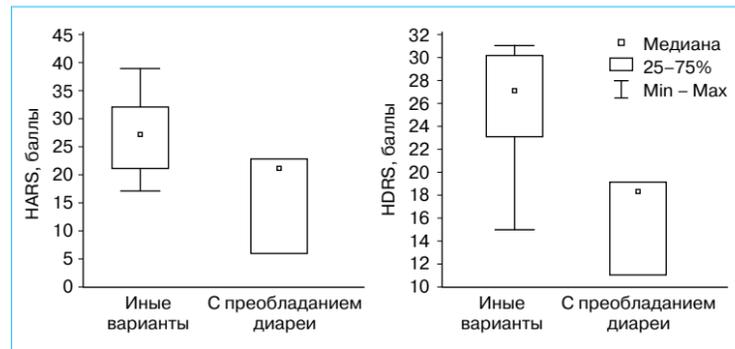


Рис. 3. Выраженность психоэмоциональных нарушений по шкале HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) и HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) у больных с непрерывно рецидивирующим течением заболевания (СРК, вариант с преобладанием диареи) и у больных с СРК контрольной группы

У больных с клиническим вариантом СРК с преобладанием диареи по сравнению с больными контрольной группы отмечается меньшая выраженность симптомов тревоги по шкале HARS и депрессии по шкале HDRS [10]

заболевания, возраст пациента <30 лет, возраст к моменту установления диагноза ≤25 лет (см. таблицу) [10].

У пациента Ш. из пяти прогностических факторов достижения полной ремиссии имеются четыре:

отсутствие симптомов функциональной диспепсии в период обострений заболевания, отсутствие патологических примесей (слизи и непереваренных фрагментов пищи) в кале в период обострений, возраст ≤30 лет, возраст к моменту установления диагноза ≤25 лет, что в совокупности с назначением патогенетически обоснованного лечения позволяет надеяться на быстрое купирование симптомов.

Непрерывно рецидивирующее течение заболевания, согласно полученным нами данным [10], чаще всего оказывается обусловленным двумя независимыми факторами: диарейным вариантом СРК и наличием выраженных психоэмоциональных расстройств (рис. 2 и 3).

У нашего больного с диарейным вариантом течения СРК и наличием тревожно-фобического расстройства в отсутствие адекватной патогенетически обоснованной терапии заболевание протекало без ремиссии на протяжении 2 лет.

После назначения лечения через две с половиной недели у пациента удалось добиться клинической ремиссии заболевания. Смекта была отменена через 28 дней, лечение Флорасаном Д (*Bifidobacterium bifidum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium longum* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium infantis* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ) и Тералиджемом продолжалось на протяжении 6 мес после достижения стойкой ремиссии.

Заключение

На сегодняшний день в арсенале врача-интерниста имеется достаточное количество лекарственных препаратов для лечения больных с функциональными расстройствами ЖКТ. Задача заключается в подборе оптимальной схемы терапии для каждого пациента с учетом анамнеза заболевания, клинических симптомов и знаний врача о механизмах их возникновения.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Перевод А.А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. – 500 с.
1. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis: translation A.A. Sheptulin. – М.: GEOTAR-Media, 2000. – 500 p.
2. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. – М.: Медпресс-информ, 2013.
2. Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A. Functional disorders of gastro-intestinal tract. – М.: Medpress-inform, 2013.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
3. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Sklyanskaya O.A. Syndrome of diarrhea. – М.: GEOTAR-Media, 2002.
4. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. – М.: Медицина, 2002.
4. Kryzhanovsky G.N. Disregulation pathology: Manual for doctors and biologists. – М.: Medicine, 2002.
5. Курбатова А.А. Патогенетическое и клиническое значение системы цитокинов и клаудинов у больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013.
5. Kurbatova A.A. Pathogenic and clinical value of cytokines and claudins system in patients with irritable bowel syndrome: MD degree thesis. – М., 2013.
6. Новиков А.В., Яхню Н.Н. Невропатическая боль, патофизиологические механизмы и принципы терапии // Рус. мед. журн. – 2001. – № 9 (7–8). – С. 318–327.
6. Novikov A.V., Yakhno N.N. Neuropathic pain, pathophysiological mechanisms and principles of treatment // Rus. med. zhurn. – 2001. – N 9 (7–8). – P. 318–327.
7. Полуэктова Е.А. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
7. Poluektova Ye.A. Features of pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of irritable bowel syndrome: MD degree thesis. – М., 2002.
8. Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 57–65.
8. Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Treatment of irritable bowel syndrome from standpoint of modern concept of disease pathogenesis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2013. – Vol. 23, N 1. – P. 57–65.
9. Щербаков П.Л., Петухов В.А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей // Вопр. современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 85–89.
9. Scherbakov P.L., Petukhov V.A. Comparative efficacy of enterosorbents at diarrhea in children // Vopr. sovremennoy pediatrii. – 2005. – Vol. 4, N 4. – P. 85–89.
10. Юрманова Е.Н. Отдаленные результаты лечения и прогноз пациентов с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.
10. Yurmanova Ye.N. Long-term results of treatment and prognosis of patients with irritable bowel syndrome: MD degree thesis. – М., 2007.
11. Belmonte L., Beutheu-Youmba S., Bertiaux-Vandaële N. et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype // PLoS. One. – 2012. – Vol. 7 (8).
12. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22 (12). – P. 2266–2272.
13. Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G., Quigley E.M. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome – focus on lactic acid bacteria // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35. – P. 403–413.
14. Devor M. Pain mechanism and pain syndromes // IASP Press. – 1996. – P. 103–112.
15. Dlugosz A., Lindberg G. The expression of toll-like receptor 4 in colon mucosa is as up-regulated in irritable bowel syndrome as it is in inflammatory bowel disease // Gut. – 2010. – Vol. 59 (suppl. II). – P. 31.
16. Drossman D.A. Rome III: the new criteria // Chin. J. Dig. Dis. – 2006. – Vol. 7 (4). – P. 181–185.
17. Floch M.H., Walker W.A., Madsen K. et al. Recommendations for probiotic use-2011 update // J. Clin. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 45. – P. 168–71.
18. Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S. et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // Gut. – 2009. – Vol. 58. – P. 367–378.
19. Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S. et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // Gut. – 2009. – Vol. 58 (3). – P. 367–378.
20. Khan M.W., Kale A.A., Bere P. et al. Microbes, intestinal inflammation and probiotics // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 6. – P. 81–94.
21. Kong W.M., Gong J., Dong L., Xu J.R. Changes of tight junction claudin-1,-3,-4 protein expression in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2007. – Vol. 27. – P. 1345–1347.
22. Locke G.R., Zinsmeister A.R., Talley N.J. et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders // Mayo Clin. Proc. – 2000. – Vol. 75. – P. 907–912.
23. Macsharry J., O'Mahony L., Fanning A. et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome // Scand. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 12. – P. 1467–1476.
24. Mahraoui L., Heyman M. et al. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumour necrosis factor-alpha // Gut. – 1997. – Vol. 40. P. 339–343.
25. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 3503–3506.
26. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 412–419.
27. Ponnusamy K. et al. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces // J. Med. Microbiol. – 2011. – Vol. 60. – P. 817–827.
28. Rateau J.G., Morgant G., Droy-Priot M.T., Parier J.L. A histological, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit // Curr. Med. Res. Opin. – 1982. – Vol. 8. – P. 233–241.
29. Turco F., Cirillo C. et al. Human derived enteroglial cells express toll-like receptors MRNA and respond to pathogen and probiotic bacteria // Gut. – 2010. – Vol. 59 (suppl. II). – P. A51.
30. Turksen K., Troy T.C. Barriers built on claudins // J. Cell Sci. – 2004. – Vol. 117. – P. 2435–2447.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Л.В. Тарасова — **Роль алиментарного дефицита селена, цинка и марганца в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (на примере Чувашской Республики).**

L.V. Tarasova — **The role of nutritional deficiency of selenium, zinc and manganese in pathogenesis of chronic gastritis and duodenal peptic ulcer (evidence from Chuvash Republic).**

Цель исследования — изучить патогенетическую роль микроэлементов — селена (Se), цинка (Zn) и марганца (Mn) при хроническом гастрите (ХГ) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК).

Для оценки динамики распространенности и первичной заболеваемости ХГ и ЯБДК проведен анализ статистических показателей по классу болезней органов пищеварения на территории Чувашии за 5 лет (2004–2008 гг.).

Особенности питания больных ХГ ($n=102$) и ЯБДК ($n=102$), а также практически здоровых лиц (контрольная группа) были изучены методом бесповторного случайного отбора с помощью интервью. Всем респондентам предлагалась анкета, позволяющая оценить анамнез питания и частоту потребления основных групп продуктов.

Проводились оценка симптомов, сбор анамнеза и объективный осмотр больных. Для объективизации болевого синдрома использовался индекс его выраженности.

Оценка степени выраженности клинических симптомов проводилась по шкале Likert: 1) симптом отсутствует; 2) симптом слабо выражен (можно не замечать, если не думать о нем); 3) симптом умеренный (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 4) симптом сильный (нарушает дневную активность или сон); 5) симптом очень сильный (значительно нарушает/временно делает невозможными дневную активность или сон, требуется отдых).

Самочувствие больных оценивали по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ), где 0 мм — плохое самочувствие, 100 мм — отличное самочувствие.

Эндоскопическое исследование проводилось по стандартной методике. При эзофагогастродуоденоскопии осуществляли биопсию слизистой

оболочки тела желудка, антрального отдела и двенадцатиперстной кишки, для морфологического исследования и диагностики *H. pylori* — быстрый уреазный тест.

Морфологическое исследование биоптатов проводилось при окраске гематоксилином и эозином (по Гимзе). Полуколичественная оценка выраженности воспаления, наличия атрофии, кишечной метаплазии и степени обсемененности *H. pylori* осуществлялась в соответствии с ВАШ Сиднейской системы (Dixon M.F. и соавт., 1996).

Суточный рН-мониторинг для оценки секреторной активности тела и антрального отдела желудка проводили с помощью прибора «Гастроскан-ГЭМ» («Исток-система», Россия). Продолжительность и интенсивность дуоденогастрального рефлюкса оценивали по динамике колебаний рН в антральном отделе желудка.

Для серологической диагностики желудочной секреции и совокупной оценки состояния слизистой оболочки, степени ее атрофии в антральном отделе и теле желудка методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровень гастрин-17, пепсиногена-1, пепсиногена-2.

Количественное определение в сыворотке крови микроэлементов (Se, Zn, Mn) осуществляли методами масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и атомно-эмиссионной спектрометрией с индуктивно связанной плазмой на квадрупольном масс-спектрометре «Elan 9000» (Perkin Elmer, США) и атомно-эмиссионном спектрометре «Optima 2000 DV» (Perkin Elmer, США) в центре биотической медицины (г. Москва) по методу А.В. Скального. Забор крови больных ХГ и ЯБДК проводили до и через 8 нед после лечения.

Больные с выявленной *H. pylori* получали тройную эрадикационную терапию первой линии

(омепразол 40 мг/сут, амоксициллин 2000 мг/сут, кларитромицин 1000 мг/сут). При отрицательном результате тестов на *H. pylori* назначали лечение в соответствии с типом ХГ.

В работе проведена комплексная оценка динамики заболеваемости ХГ и ЯБДК в Чувашской Республике за период 2004–2008 гг. в сравнении с аналогичными показателями Российской Федерации и Приволжского федерального округа, выявлено значительное превышение показателей в Чувашии с тенденцией к росту.

Проведена оценка особенностей питания больных ХГ и ЯБДК, а также практически здорового взрослого населения Чувашской Республики, что позволило дать характеристику наиболее значимых нарушений структуры питания, способствующих возникновению этих заболеваний, и разработать принципы их коррекции.

Изучено содержание эссенциальных микроэлементов (Se, Zn, Mn) в сыворотке крови больных ХГ и ЯБДК, а также практически здоровых жителей Чувашии. Установлена взаимосвязь изменений концентрации исследованных микроэлементов с клиническими, эндоскопическими и морфологическими характеристиками воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне. Показано, что сывороточная концентрация Se, Zn и Mn прямо пропорциональна активности воспаления и обратно пропорциональна выраженности атрофических и диспластических изменений слизистой оболочки желудка.

Выявлена достоверная разница в концентрации Se, Zn и Mn в сыворотке крови в различные фазы течения ХГ. Так, в фазу обострения уровень этих микроэлементов напрямую зависит от морфоло-

гически верифицированной степени активности гастрита, присутствия *H. pylori*, наличия признаков атрофии и дисплазии, а также длительности анамнеза. В фазу ремиссии уровень микроэлементов приближается к порогу оптимальной обеспеченности.

По мнению автора, концентрация сывороточных Se и Zn косвенно отражает степень выраженности обострения ЯБДК — интенсивность болевого синдрома и диспепсических жалоб, длительность анамнеза, количество и глубину язвенных дефектов и степень контаминации *H. pylori*, а также может служить малоинвазивным критерием оценки активности воспаления в луковице двенадцатиперстной кишки при ЯБ.

При контаминации слизистой оболочки желудка *H. pylori* наблюдается увеличение концентрации в сыворотке крови Se, Zn и Mn, что, вероятно, свидетельствует о повышенной потребности организма в антиоксидантной защите.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена на медицинском факультете Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Л.Б. Лазебник**, доктор медицинских наук, профессор **Е.А. Хохлова**.

Дата защиты: 30.03.2012 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

М.А. Морозова — **Дифференциальный диагноз лихорадки у больных с диффузными заболеваниями печени.**

M.A. Morozova — **Differential diagnosis of fever in patients with diffuse liver diseases.**

Цель исследования: разработка алгоритма дифференциального диагноза инфекционной и неинфекционной лихорадки у пациентов с нарушением функции печени.

Материалом проспективного когортного наблюдательного исследования послужили больные, находившиеся в отделении гепатологии клиники, — всего 1206 человек. В соответствии с поставленными задачами для дальнейшего исследования были отобраны пациенты с клиническими (печеночная энцефалопатия и/или желтуха) и лабораторными (гипоальбуминемия и/или гипокоагуляция) признаками *печеночной недостаточности*

(ПН) — 121 человек. У всех больных был диагностирован *цирроз печени* (ЦП) класса В и С по Child–Pugh. Пациентов с ЦП класса А в исследовании не было, как и пациентов с изолированной острой ПН. Таким образом, у всех больных имела место хроническая ПН.

План обследования включал физикальное, лабораторное и инструментальное обследование. Температура тела измерялась 2 раза в сутки у всех пациентов начиная с первого дня нахождения в стационаре. При повышении температуры выше 37 °С дальнейшее измерение проводилось каждые 3 часа. Диагноз лихорадки устанавливали

при повышении температуры выше 37 °С в течение более 24 ч. Показания термометра вносили в индивидуальный температурный лист пациента. Тип температурной кривой оценивался по степени повышения температуры и в зависимости от характера ее суточного колебания. По показаниям выполнялось бактериологическое исследование доступных биологических жидкостей, проводились компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости и другие инструментальные исследования. У 26 пациентов были измерены сывороточные концентрации *интерлейкинов* (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, *туморнекротизирующего фактора альфа* (ТНФ альфа). Длительность периода наблюдения соответствовала периоду госпитализации и составила в среднем 36 ± 7 дня.

При анализе результатов термометрии у пациентов с хронической ПН ($n=121$) лихорадка была выявлена практически у половины больных ($n=59$, 48,8%). Лабораторные показатели отражали более выраженное нарушение функции печени у пациентов с лихорадкой по сравнению с теми, у кого регистрировалась нормальная температура тела. Уровни протромбинового индекса, холинэстеразы и альбумина в первой группе были ниже, чем во второй ($p=0,032$, $p=0,042$ и $p=0,056$ соответственно), а уровни общего билирубина и калия – выше ($p=0,038$ и $p=0,033$). У лихорадящих больных был ниже уровень моноцитов ($p=0,028$).

Независимыми факторами риска развития лихорадки служат алкогольная этиология заболевания печени ($p=0,015$), высокий сывороточный уровень калия ($p=0,006$), низкие уровни холинэстеразы ($p=0,031$) и альбумина ($p=0,009$).

Лихорадка у больных с хронической ПН в 70% случаев была обусловлена инфекционными причинами, которые включали пневмонию, инфицированный асцит: спонтанный бактериальный перитонит, бактериальный асцит, пиелонефрит, постинъекционный абсцесс мягких тканей, сепсис. У 15% от общего числа больных с лихорадкой повышение температуры было вызвано неинфекционными причинами – злокачественными новообразованиями и системными заболеваниями соединительной ткани. Еще в 15% причины лихорадки установить не удалось.

У пациентов с разной этиологией лихорадки выявлены различия в клиническом течении заболевания, в частности неинфекционная лихорадка с неустановленными причинами развивалась достоверно чаще у больных с резистентным асцитом. Независимыми факторами риска развития неинфекционной лихорадки с неустановленными причинами служили резистентный асцит ($p=0,025$), низкий уровень альбумина ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,02$). У таких пациентов наблюдалась постоянная субфебрильная лихорадка, в то время как при инфекционной лихорадке отмечалась перемежающаяся форма температурной кривой. У больных с неинфекционной лихорадкой с неустановленными причинами антибактериальная терапия была неэффективна, и нормализация температуры наблюдалась при компенсации функции печени.

У всех пациентов с хронической ПН сывороточные концентрации ИЛ 1, 6, 8, 10, 12 и ТНФ альфа, измеренные при декомпенсации функции печени, достоверно превышали нормальные значения ($p<0,05$). При этом у больных с инфекционной лихорадкой в наибольшей степени был повышен уровень ИЛ 1, 12 и ТНФ альфа, а у пациентов с неинфекционной лихорадкой – уровень ИЛ-6. Снижение уровня основного эндогенного пирогена, ИЛ-1, у больных с инфекционной лихорадкой происходило параллельно со значимым снижением уровня ТНФ альфа, а у пациентов с неинфекционной лихорадкой – параллельно с выраженным снижением уровня ИЛ-6.

Диссертация *на соискание ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «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: 18.06.2012 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университета им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития.

Информацию подготовила кандидат медицинских наук,
доцент **Е.Г. Лебедева**