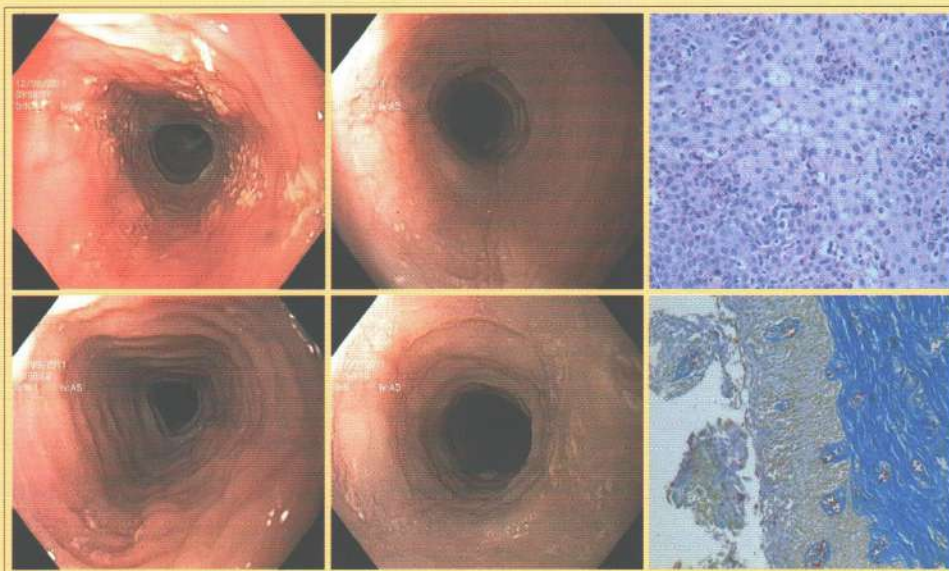


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Эозинофильный эзофагит. Пояснения на с. 71–81

Лекции и обзоры

<i>В.К. Лядов, Е.А. Буланова, А.П. Серяков</i> Саркопения как ведущий компонент синдрома раковой кахексии	4
<i>А.А. Шептулин</i> Пруклоприд в лечении хронических запоров функциональной природы.....	9
<i>З.А. Лемешко, Н.О. Соколов</i> Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии (По материалам 17-й Российской Гастроэнтерологической недели).....	14

Оригинальные исследования

<i>И.С. Джериева, Н.И. Волкова, С.И. Рапопорт</i> Причинно-следственная связь между депрессией и синдромом ночной еды как предиктором абдоминального ожирения.....	19
<i>Н.Л. Джахая, А.С. Трухманов, М.Ю. Коньков, О.А. Склянская, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин</i> Возможности 24-часового мониторингирования рН в пищеводе в диагностике и контроле эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	23
<i>К.А. Великолуг, Ж.М. Сизова, Е.К. Баранская</i> Роль эндоскопических исследований в экспертно-реабилитационной диагностике больных и инвалидов с оперированным желудком	31

Гепатология

<i>В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.А. Морозова, Е.О. Люцина</i> Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С	36
<i>Ю.О. Шутьпекова</i> Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени	45

Новости колопроктологии

<i>И.Л. Халиф, В.Н. Кашиников, А.В. Гусев, О.В. Головенко, К.В. Болихов, Л.Л. Капуллер, А.Н. Кузнецов, А.В. Васильченко</i> Особенности возникновения и течения рака толстой кишки на фоне язвенного колита	57
---	----

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>А.В. Охлобыстин</i> Боль при панкреатите: проблема и пути решения	64
<i>В.Т. Ивашкин, Е.К. Баранская, В.О. Кайбышева, Е.В. Иванова, Е.Д. Федоров</i> Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения	71

Обмен опытом

<i>О.А. Танченко, С.В. Нарышкина, О.Н. Сивякова</i> Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом.....	82
--	----

Методические рекомендации

Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции <i>Helicobacter pylori</i> у взрослых	87
--	----

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России.....	90
Правила для авторов	92

The lectures and reviews

<i>V.K. Lyadov, E.A. Bulanov, A.P. Seryakov</i> Sarcopenia as a leading component of malignant cachexia syndrome	4
<i>A.A. Sheptulin</i> Prucalopride in treatment of functional chronic constipation	9
<i>Z.A. Lemesko, N.O. Sokolov</i> Modern radiology in gastroenterology (On the data of the 17-th Russian Gastroenterological week).....	14

Original investigations

<i>I.S. Dzheriyeva, N.I. Volkova, S.I. Rapoport</i> Relationship of cause and effect between depression and night eating syndrome as predictor of abdominal obesity	19
<i>N.L. Dzhakhaya, A.S. Trukhmanov, M.Yu. Kon'kov, O.A. Sklyanskaya, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin</i> Potentials of 24-hour esophageal pH monitoring in diagnostics and treatment efficacy control of gastroesophageal reflux disease.....	23
<i>K.A. Velikolug, Zh.M. Sizova, Ye.K. Baranskaya</i> The role of endoscopic investigation in expertise and rehabilitation diagnostics of patients and disabled persons after stomach surgery.....	31

Hepatology

<i>V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, M.A. Morozova, Ye.O. Lyusina</i> Modern modes of chronic hepatitis C treatment	36
<i>Yu.O. Shulpekova</i> Pathogenic role of lipids in non-alcoholic fatty liver disease	45

News of coloproctology

<i>I.L. Khalif, V.N. Kashnikov, A.V. Gusev, O.V. Golovenko, K.V. Bolikhov, L.L. Kapuller, A.N. Kuznetsov, A.V. Vasilchenko</i> Features of development and progression of colorectal cancer on a background of ulcerative colitis.....	57
--	----

National college of gastroenterologists, hepatologists

<i>A.V. Okhlobystin</i> Pain in pancreatitis: issue and ways out	64
<i>V.T. Ivashkin, Ye.K. Baranskaya, V.O. Kaybysheva, Ye.V. Ivanova, Ye.D. Fedorov</i> Eosinophilic esophagitis: literature review and original case presentation	71

Exchange of experience

<i>O.A. Tanchenko, S.V. Naryshkina, O.N. Sivyakova</i> Ursodeoxycholic acid in complex treatment of metabolic syndrome.....	82
--	----

Guidelines

Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infection in adults.....	87
--	----

Information

Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	90
Rules for authors	92

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «ГАСТРО»

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

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

Информация о журнале

находится в Интернете

на сайтах

www.gastro-j.ru,

www.m-vesti.ru

Адрес:

119146, г. Москва, а/я 31,
«ГАСТРО»,
Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии, колопроктологии

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

Исполнительный директор проекта

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь

Т.Л.Лапина

(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

Редакционная коллегия

Е.К.Баранская

А.О.Буюверов

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

Ю.М.Панцырев

С.И.Рапопорт

А.П.Серяков

Ю.В.Тельных

А.С.Трухманов

(зам. главного редактора)

П.В.Царьков

С.А.Черныкевич

А.А.Шептулин

(зам. главного редактора)

О.С.Шифрин

Редакционный совет

С.А.Алексеев

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

Editor-in-chief

V.T.Ivashkin

Production Manager

G.G.Piskunov

Editorial Manager

T.L.Lapina

(E-mail: editorial@gastro-j.ru)

Editorial board

Ye.K.Baranskaya

A.O.Bueverov

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

Yu.M.Pantsyrev

S.I.Rapoport

A.P. Seryakov

Yu.V.Tel'nykh

A.S.Trukhmanov

(deputy editor-in-chief)

P.V.Tzar'kov

S.A.Chernyakevich

A.A.Sheptulin

(deputy editor-in-chief)

O.S.Shifrin

Editorial council

S.A.Alexeyenko

O.Ya.Babak

E.I.Byeloborodova

E.G.Grigoryan

A.R.Zlatkina

G.F.Korot'ko

S.A.Kurilovich

V.A.Maximov

S.N.Mammaev

Yu.Kh.Marakhovsky

G.A.Minasyan

O.N.Minushkin

I.A.Morozov

Yu.G.Mukhina

A.I.Pal'tsev

L.K.Parkhomenko

V.D.Pasychnikov

S.D.Podymova

G.V.Rimarchuk

V.I.Simonenkov

A.V.Tkachev

Ye.D.Fedorov

I.L.Khalif

G.V.Tsodikov

A.V.Shaposhnikov

Khabarovsk

Kharkov

Tomsk

Yerevan

Moscow

Krasnodar

Novosibirsk

Moscow

Machachkala

Minsk

Yerevan

Moscow

Moscow

Moscow

Novosibirsk

Kharkov

Stavropol

Moscow

Moscow

Saint-Petersburg

Rostov-on-Don

Moscow

Moscow

Moscow

Rostov-on-Don

УДК 616-056.65-02:616-006.6

Саркопения как ведущий компонент синдрома раковой кахексии

В.К. Лядов, Е.А. Буланова, А.П. Серяков

(ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития РФ», Москва)

Sarcopenia as a leading component of malignant cachexia syndrome

V.K. Lyadov, E.A. Bulanova, A.P. Seryakov

Цель обзора. Проанализировать накопленные в мировой литературе данные о значении истощения скелетной мускулатуры, или саркопении, в развитии синдрома раковой кахексии, а также о диагностике и клиническом значении данного состояния.

Основные положения. Синдром кахексии является одним из наиболее часто встречающихся последствий раковой болезни. В последние годы показано, что саркопения играет ведущую роль в патогенезе и развитии указанного состояния.

В диагностике саркопении могут применяться различные методики, включая антропометрию, биоимпедансный анализ, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию. Однако наибольшее значение для этой цели приобретают результаты компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

В статье подробно освещены как методические аспекты анализа состава тела с помощью лучевых методов исследования, так и различные сведения о клиническом значении саркопении. Предлагаются перспективные направления научных исследований в данной области.

Заключение. Саркопения является важной составляющей синдрома раковой кахексии. Ее изучение представляется перспективным направлением клинических исследований в онкологии.

Ключевые слова: кахексия, саркопения, анализ состава тела.

The aim of review. To analyze cumulative data of the global literature on skeletal musculature depletion or sarcopenia, in development of malignant cachexia syndrome, as well as diagnostics and clinical value of this state.

Original points. Cachexia syndrome is one of the most frequent consequences of malignant disease. In the last years it was demonstrated, that sarcopenia plays the leading role in pathogenesis and progression of this state.

Various procedures, including anthropometry, bioimpedance analysis, dual photon X-ray absorptiometry can be applied in diagnostics of sarcopenia. However, computer and magnetic-resonance tomography have the highest value for this goal.

The article presents in detail data on clinical value of sarcopenia along with academical aspects of body composition analysis by radiological methods. Perspective trends of scientific studies in this area are proposed.

Conclusion. Sarcopenia is the important component of malignant cachexia syndrome. Its investigation is perspective trend in clinical studies in oncology.

Key words: cachexia, sarcopenia, body composition analysis.

Лядов Владимир Константинович — кандидат медицинских наук, хирург отделения хирургии Лечебно-реабилитационного центра Минздравсоцразвития. Контактная информация для переписки: vlyadov@gmail.com; 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3, Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития

Буланова Екатерина Александровна — клинический ординатор кафедры лучевой диагностики Российской медицинской академии последипломного образования

Серяков Александр Павлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра онкологии, радиологии и химиотерапии Лечебно-реабилитационного центра Минздравсоцразвития

Термин «кахексия» происходит от греческих слов «*kakos*» и «*hexis*» и означает буквально «плохое состояние». Синдром кахексии характерен для различных патологических состояний, таких как рак, сепсис, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность [2]. Считается, что 50–80% онкологических больных в той или иной степени страдают от проявлений раковой кахексии [12].

Традиционно кахексию определяют как комплексный синдром: у больного снижается масса тела, возникают анорексия, чувство раннего насыщения, появляются хемосенсорные нарушения, признаки системного воспаления, гиперметаболизма и ряд других факторов, приводящих к истощению, анемии, плохой переносимости и низкой эффективности терапии, ухудшению качества жизни, смерти [3]. В последнее время накоплено большое количество данных о ведущем значении в патогенезе раковой кахексии истощения скелетной мускулатуры, или саркопении, что привело к существенному изменению взглядов на данное состояние [6].

Современное определение раковой кахексии и саркопении

В соответствии с международным консенсусом раковую кахексию принято определять как комплексный синдром, который характеризуется прогрессирующим снижением массы скелетной мускулатуры (может сопровождаться или не сопровождаться потерей жировой массы) и нарастанием функциональных нарушений, которые не могут быть полностью купированы при проведении стандартной нутритивной поддержки. Для раковой кахексии присущ отрицательный белковый и энергетический баланс, возникающий в результате нарушений приема пищи и метаболических расстройств [7].

Выделяют три стадии процесса: пре-кахексию, кахексию и рефрактерную кахексию. На первой стадии (пре-кахексия) возникают ранние клинические и лабораторные признаки истощения (например, анорексия, нарушение толерантности к глюкозе и пр.) при отсутствии выраженного снижения массы тела. Снижение массы тела на 5% и более от постоянной величины в течение последних 6 мес либо прогрессирующее ее снижение на 2% и более от исходного показателя при *индексе массы тела* (ИМТ) ≤ 20 кг/м², либо наличие саркопении и снижения массы тела на 2% и более от исходной позволяют диагностировать кахексию. Признаками рефрактерной кахексии, возникающей на фоне далеко зашедшего или быстро прогрессирующего ракового процесса, являются плохое функциональное состояние пациента, отсутствие ответа либо непереносимость

противоопухолевой терапии и лечения, направленного на коррекцию массы тела; ожидаемая продолжительность жизни не более 3 мес.

Ведущими компонентами раковой кахексии, требующими диагностической оценки, признаются анорексия и уменьшение потребления пищи, преобладание катаболических процессов в организме, снижение мышечной массы и силы (саркопения), ухудшение функционального статуса и качества жизни.

Саркопению определяют как состояние, при котором масса скелетной мускулатуры больного находится в диапазоне ≤ 5 процентиля данного показателя здоровых взрослых людей того же возраста и пола, т. е. ниже двух стандартных отклонений от средней величины названного показателя [5].

Диагностика саркопении

Для выявления саркопении в зависимости от целей исследования и имеющихся возможностей рекомендуется использование следующих методик: антропометрии, *биоимпедансного анализа* (БИА), *двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии* (ДРА) и, наконец, *компьютерной* (КТ) или *магнитно-резонансной* (МРТ) томографии. Предпочтение отдается лучевым методам исследования [7].

В качестве способа антропометрической оценки саркопении рекомендуется измерять окружность средней трети плеча и определять площади мускулатуры на этом уровне. При этом площадь мускулатуры < 32 см² у мужчин и < 18 см² у женщин соответствует наличию саркопении [7].

Биоимпедансный анализ является эффективным и удобным инструментом для когортных исследований состава тела. Принцип заключается в том, что через массив ткани пропускается переменный ток определенной частоты, после чего измеряется электрический импеданс (сопротивление) ткани. Электроды при БИА всего тела размещаются на стопе и кисти. Импеданс богатых электролитами тканевых жидкостей низкий, а жиров и костной ткани высокий. Таким образом, с помощью БИА можно определить общее содержание жидкости в организме, что позволяет рассчитать безжировую массу тела и массу жировой ткани [9]. Показатели безжировой массы тела, соответствующие саркопении, составляют $< 14,6$ кг/м² для мужчин и $< 11,4$ кг/м² для женщин [10].

Несмотря на простоту, метод имеет ряд существенных ограничений. Главным из них является то, что расчет искоемых показателей выполняется на основе геометрической модели, предполагающей постоянную площадь сечения и гомогенный состав исследуемой ткани, что недостижимо в условиях организма. Наличие отеков также иска-

жает результаты измерения. Для получения более достоверных результатов применяются усложненные системы с множественными электродами и током различной частоты, которые, тем не менее, уступают в точности рентгеновским методам [11].

Принцип действия двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии основан на различной степени поглощения рентгеновского излучения костями и мягкими тканями. Используются два пучка излучения с различной энергией фотонов и соответственно различной степенью их поглощения. Характеристики ослабления энергии применяются для математического анализа и оценки доли каждого из компонентов (кость/мягкие ткани) в каждой из исследуемых частиц изображения [9].

На сегодняшний день ДРА наряду с КТ считается «золотым стандартом» исследования состава тела [22]. В крупном эпидемиологическом исследовании R.N. Baumgartner и соавт. было показано, что с помощью данного метода можно с высокой точностью рассчитать абсолютную (кг) и относительную ($\text{кг}/\text{м}^2$) массу скелетной мускулатуры конечности. Учитывая отсутствие специфических критериев недостаточности скелетной мускулатуры, было предложено считать показатели ниже двух стандартных отклонений (или 5 процентиля) от средней мышечной массы здоровых взрослых соответствующими саркопении. Эти показатели составили соответственно $7,26 \text{ кг}/\text{м}^2$ для мужчин и $5,45 \text{ кг}/\text{м}^2$ для женщин [5].

Причиной использования квадрата роста для расчета саркопении является то, что абсолютная мышечная масса конечности и всего тела в значительной мере зависит от роста и пола пациента. Расчет индекса саркопении как относительной массы мускулатуры конечности в этом смысле аналогичен расчету ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) для оценки степени ожирения. Использование квадрата роста для расчета относительного индекса скелетной мускулатуры позволяет наиболее эффективно устранить различия абсолютного показателя мышечной массы, обусловленные возрастом, полом и этнической группой обследуемых [5].

Применение ДРА имеет существенные недостатки, связанные с лучевой нагрузкой и невозможностью дифференцированного анализа различных компартментов тела. КТ или МРТ позволяют их избежать, поскольку эти исследования являются неотъемлемым компонентом обследования и динамического наблюдения при большинстве видов злокачественных опухолей [8].

Высокая точность и воспроизводимость результатов КТ и МРТ при измерении площади мышц была продемонстрирована, в частности, N. Mitsiopoulos и соавт., которые сопоставили показатели площади поперечного сечения мышц трупных конечностей, полученные с помощью КТ и МРТ, с прямым измерением площади мускула-

туры на замороженных срезах и не обнаружили значимых различий ни в одном случае [14].

W. Shen и соавт. в крупном когортном исследовании попытались ответить на вопрос, коррелирует ли площадь скелетной мускулатуры, измеренная на одном аксиальном МРТ-изображении брюшной полости здорового человека, с объемом скелетной мускулатуры тела по данным МРТ всего тела. Была отмечена высокая степень корреляции на всех уровнях исследования с наивысшим коэффициентом корреляции (0,924) на уровне 5 см выше L4–L5 [20]. Позднее полученные результаты были валидированы M. Mourtzakis и соавт. в группе пациентов с распространенным колоректальным и немелкоклеточным раком легкого. Зарегистрирована сильная корреляционная связь между результатами измерения площади скелетной мускулатуры и жировой ткани на уровне L3 и общим объемом компартментов тела [15].

Методология оценки саркопении с помощью КТ заключается в следующем. Вначале по аксиальному срезу, выполненному на уровне тела третьего поясничного позвонка, определяется площадь (см^2) мышечной ткани. Для этого после выделения на изображении (вручную либо с помощью специального программного обеспечения) всех поперечно-полосатых мышц рассчитывается их площадь. Диапазон единиц Хаунсфилда (HU) для скелетных мышц составляет от 150 до –29 HU. Отношение полученного показателя площади скелетной мускулатуры на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента является «скелетно-мышечным индексом L3» (СМИ L3). Пороговыми значениями СМИ L3, ниже которых состояние расценивается как саркопения, считают $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин. Пациентов можно сравнивать как непосредственно по величине данного индекса, так и по рассчитанному по специальной формуле показателю безжировой (тощей) массы тела [18].

Результаты клинических исследований

Ведущая роль в изучении саркопении у онкологических пациентов на сегодняшний день принадлежит группе профессора V. Baracos из онкологического центра Альберты, Канада. Так, С.М.М. Prado и соавт. в одном из начальных исследований изучали дозолимитирующие токсические реакции (III–IV степень токсичности) у больных колоректальным раком, получающих адъювантную химиотерапию на основе 5-фторурацила (5ФУ). Авторы предположили, что 5ФУ, будучи относительно гидрофильным веществом, распределяется преимущественно в безжировом компартменте, и, следовательно, токсические реакции должны чаще возникать у пациентов с меньшей безжировой массой тела.

Дозолимитирующие реакции развились у 60% обследованных. Различий по площади поверхности и массе тела, а также дозировке 5ФУ между ними и пациентами, у которых не возникло серьезных токсических реакций, не было. Напротив, при расчете полученной больными дозы 5ФУ на безжировую массу тела (по данным КТ) дозировка препарата колебалась в диапазоне от 12 до 23 мг/кг. Более того, у 93% больных, получавших дозу 5ФУ, превышавшую 20 мг на 1 кг безжировой массы тела, развились дозолимитирующие токсические реакции. Среди остальных пациентов токсичность III–IV степени отмечена в 53% случаев ($p=0,005$). Любопытно, что 13 из 14 пациентов с дозой 5ФУ более 20 мг/кг тощей массы тела были женского пола, что объясняется меньшей развитостью скелетной мускулатуры у женщин. Площадь поверхности тела мужчин и женщин не различалась [17].

Схожие данные были получены относительно токсичности эпирубина у больных раком молочной железы. Выявлена обратная корреляция между безжировой массой тела и токсичностью препарата. Помимо этого, с помощью методов математического моделирования было показано, что безжировая масса тела вместе с уровнем аспаратаминотрансферазы крови определяла 33% вариабельности клиренса эпирубина. В то же время выведение препарата никак не зависело от площади поверхности тела [19].

Большое значение имеет тот факт, что наличие саркопении мало зависит от исходной массы тела. Установлено, что даже при наличии ожирения саркопения встречается у 15% больных с распространенными формами рака легкого и кишечника. Медиана выживаемости полных пациентов с саркопенией была значительно ниже, чем в остальной выборке (11 и 21 мес соответственно; $p<0,001$). При многофакторном анализе саркопениеческое ожирение оказывало наибольшее влияние на выживаемость. Кроме того, вновь было отмечено, что при расчете дозы 5ФУ не на площадь поверхности тела, а на безжировую массу значения полученных больными доз различались более чем в 3 раза [18].

При обследовании с помощью КТ 111 больных метастатическим раком поджелудочной железы саркопения была обнаружена у 56% из них, при этом у 40% была избыточная масса тела. Более половины пациентов с нормальной либо избыточной массой тела страдали саркопенией. При многофакторном анализе наличие саркопении в сочетании с избыточной массой тела было фактором неблагоприятного прогноза (выживаемость 55 дней против 148 у остальных больных; $p=0,003$) [21].

Отсутствие корреляции между площадью поверхности тела и безжировой массой тела показано в крупном исследовании с участием пациен-

тов с III–IV стадиями рака легкого. В каждом из диапазонов площади поверхности тела и ИМТ безжировая масса тела и масса скелетной мускулатуры колебались в широких пределах. Например, среди 22 пациентов мужского пола с ИМТ в диапазоне от 25 до 25,99 кг/м² площадь скелетной мускулатуры на уровне L3 колебалась от 114 до 205 см². Выявлена существенная разница по числу больных с саркопенией между мужчинами (61%) и женщинами (31%). Различий по площади жировой ткани между полами не отмечено [4].

Катаболические изменения в организме больных с метастазами колоректального рака в печень были изучены J.R. Lieffers и соавт., которые выявили экспоненциальное нарастание истощения скелетной мускулатуры и жировой ткани на фоне резкого увеличения объема печени в последние 3 мес жизни. Увеличение размеров печени (вместе с метастазами) и ее доли в безжировой массе тела способствовало резкому росту расхода энергии в покое [13].

Интересные результаты получены при исследовании токсичности таргетного ингибитора тирозинкиназ сорафениба у больных метастатическим раком почки. При обследовании 55 пациентов саркопения обнаружена в 55% случаев, в том числе у 40% больных с избыточной массой тела. Средний ИМТ 12 больных, у которых выявлена дозолимитирующая токсичность, был значительно меньше среднего ИМТ остальных пациентов (23 и 26 кг/м² соответственно). Дозолимитирующие токсические реакции отмечены у 7 из 19 мужчин с саркопенией (37%) и только у 1 из 18 пациентов без саркопении (5%, $p<0,04$). Небольшое число женщин, включенных в исследование, не позволило выявить статистически достоверных различий. Однако в целом дозолимитирующие токсические реакции развились у 7 из 17 больных с низким ИМТ и саркопенией (41%) и лишь у 5 из 38 остальных пациентов (13%). Авторы пришли к выводу, что фиксированная дозировка сорафениба без учета ИМТ и безжировой массы тела может быть недостаточно оправданной [1].

Заключение

По приблизительным оценкам, раковая кахексия является основной причиной смерти 30–50% больных раком желудочно-кишечного тракта и до 80% пациентов с распространенным раком поджелудочной железы [16].

Полученные в последнее время сведения о первостепенной роли саркопении в развитии данного состояния имеют большое клиническое значение и позволяют по-новому взглянуть на ряд проблем. Так, на сегодняшний день основным критерием эффективности проводимой нутритивной поддержки является рост массы тела пациента. Между тем в значительном числе случаев стаби-

лизация или даже увеличение массы тела могут быть обусловлены увеличением массы жировой ткани либо появлением отеков при нарастающей саркопении. Несомненно, использование динамических результатов лучевых методов обследования позволит более качественно оценивать эффективность лечебных мероприятий, направленных на борьбу с кахексией.

Другим важнейшим аспектом представляется влияние саркопении на токсичность химиотерапевтического лечения. Учитывая особенности структуры, фармакокинетики, гидрофильные и липофильные свойства химиотерапевтических препаратов, различия в их токсичности могут в значительной мере объясняться неоднородным составом тела пациентов, в том числе при одинаковой массе и площади поверхности тела. В этой ситуации применение КТ либо МРТ для анализа состава тела представляется максимально оправданным, поскольку не требует дополнительных методов обследования помимо *a priori* используемых в рамках лечения онкологического больного.

Проведенные исследования показали, что традиционное определение доз химиотерапевтиче-

ских средств из расчета на площадь поверхности тела пациента либо применение фиксированных доз таргетных препаратов не всегда позволяет эффективно прогнозировать токсичность терапии в индивидуальных случаях. Проведение рандомизированных исследований, направленных на сравнение результатов традиционного режима дозирования химиопрепаратов и нового режима, основанного, например, на безжировой массе тела (в случае применения препаратов с гидрофильными свойствами), даст возможность лучше прогнозировать токсичность лечения.

В целом значение саркопении как основного компонента синдрома раковой кахексии в настоящее время общепризнано и зафиксировано международным консенсусом по этой проблеме [7]. Перспективными представляются как научные исследования по изучению состава тела и катаболических изменений у онкологических больных на различных стадиях ракового процесса, так и клинические исследования новых вариантов дозирования химиотерапии и препаратов, нацеленных на борьбу с кахексией и саркопенией.

Список литературы

1. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2010; 21:1594–8.
2. Argilés JM, Anker SD, Evans WJ, et al. Consensus on cachexia definitions. *J Am Med Dir Assoc.* 2010; 11(4):229–30.
3. Baracos VE. Pitfalls in defining and quantifying cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011; 2:71–3.
4. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, et al. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *J Clin Nutr.* 2010; 91(suppl):1133–7.
5. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998; 147(8): 755–63.
6. Dodson S, Baracos VE, Jatoi A, et al. Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis and emerging treatment strategies. *Annu Rev Med.* 2011; 62:1–15.
7. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5):489–95.
8. Fearon KCH, Baracos VE. Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. *HPB.* 2010; 12:323–4.
9. Heymsfield SB, Wang ZM, Baumgartner RN, Ross R. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr.* 1997; 17:527–58.
10. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(5):889–96.
11. Kim H, Kim CH, Kim DW, et al. External cross-validation of bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in Korean adults. *Nutr Res Pract.* 2011; 5(3):246–52.
12. Kumar NB, Kazi A, Smith T, et al. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2010; 11:107–17.
13. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, et al. A visceraally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89:1173–9.
14. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, et al. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol.* 1998; 85:115–22.
15. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; 33(5):997–1006.
16. Palesty JA, Dudrick SJ. What we have learned about cachexia in gastrointestinal cancer. *Dig Dis.* 2003; 21:198–213.
17. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-Fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(11):3264–8.
18. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008; 9:629–35.
19. Prado CMM, Lima ISF, Baracos VE, et al. An exploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67:93–101.
20. Shen W, Punyanitya M, Wang ZM, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol.* 2004; 97:2333–8.
21. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, et al. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15:6973–9.
22. Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010; 1:129–33.

УДК 615.246.4.035:616.34-009.11

Прукалоприд в лечении хронических запоров функциональной природы

А.А. Шептулин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова)

Prucalopride in treatment of functional chronic constipation

A.A. Sheptulin

Цель обзора. Провести анализ публикаций, посвященных результатам применения нового прокинетика из группы агонистов 5-HT₄-рецепторов прукалоприда в лечении больных с хроническими запорами функциональной природы.

Основные положения. Являясь агонистом 5-HT₄-рецепторов, прукалоприд стимулирует моторику толстой кишки и способствует учащению актов дефекации. Многочисленные исследования подтвердили, что на фоне приема прукалоприда в дозе 2 или 4 мг в течение 4–12 нед у больных с хроническими запорами возрастает частота стула и улучшается качество жизни. Важно, что препарат лишен кардиотоксического эффекта и не увеличивает продолжительность интервала Q–T.

Заключение. Прукалоприд может быть рекомендован для лечения хронических запоров функциональной природы, в первую очередь у женщин, резистентных к действию слабительных средств.

Ключевые слова: хронические запоры, резистентность к слабительным, прукалоприд.

The aim of review. To carry out analysis of literature devoted to efficacy assessment of new prokinetic drug – 5-HT₄-receptor agonist prucalopride in treatment of patients with chronic functional constipation.

Original points. Being an agonist of 5-HT₄-receptors, prucalopride stimulates motility of the large intestine and promotes more frequent bowel movements. Numerous studies confirmed that on a background of prucalopride intake in a dose of 2 or 4 mg for 4–12 wks in patients with chronic constipation defecation frequency increases and quality of life improves. It is important, that the agent has no cardiotoxic effect and does not increase the length of Q–T interval.

Conclusion. Prucalopride can be recommended for treatment of functional chronic constipation, first of all – in women, resistant to laxatives.

Key words: chronic constipations, laxative resistance, prucalopride.

Хронические запоры представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Прежде всего это обусловливается их высокой распространенностью, составляющей в развитых странах, по самым скромным оценкам, 10–15% [5, 19] и достигающей, например, в Северной Америке 27% [10]. Второй аспект актуальности данной проблемы связан со значительным снижением качества жизни больных с хроническими запорами, которое оказывается сопоставимым с таковым у пациентов с гипертонической болезнью, сахарным диабетом, депрессией

[5, 25]. Следует также отметить, что 70–80% больных, страдающих хроническими запорами, не удовлетворены результатами применения предлагаемых для их лечения безрецептурных лекарственных препаратов (в первую очередь, слабительных средств), обращая внимание на возможную непредсказуемость их действия и различные побочные эффекты [1, 11]. Помимо возможного отсутствия влияния на частоту стула слабительные препараты нередко не устраняют другие жалобы, сопутствующие запорам (боли и вздутие живота, напряжение при акте дефекации, чувство неполного опорожнения и др.).

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

Как подчеркивается в «Римских критериях III», о запорах принято говорить в тех случаях, когда частота стула урежается <3 раз в неделю, когда кал становится твердым и комковатым (пункты 1–2 по Бристольской шкале консистенции кала), если натуживание при опорожнении кишечника превышает 25% всего времени акта дефекации и имеется ощущение неполного опорожнения и, наконец, когда масса кала становится меньше 35 г в сутки [13]. О хронических запорах ведут речь, если их длительность превышает 3 мес.

Говоря о лечении хронических запоров, следует помнить, что запор — не болезнь, а симптом, встречающийся при разных заболеваниях, и это определяет необходимость тщательного выяснения причин его возникновения в каждом конкретном случае, проведения дифференциальной диагностики между органическими заболеваниями, при которых он является основным симптомом, и функциональными нарушениями, при которых запоры (функциональные) становятся уже самостоятельной патологией.

Так, по этиологии выделяют:

- алиментарные запоры, обусловленные низким содержанием балластных веществ (пищевых волокон) в пищевом рационе (часто в сочетании с низкой физической активностью и произвольным подавлением позывов на акт дефекации);

- лекарственно обусловленные запоры (при приеме опиатов, антихолинэргических препаратов, антацидов, содержащих кальций и гидроксид алюминия, применении мочегонных средств, противосудорожных препаратов, нейролептиков и др.);

- запоры, связанные со структурными изменениями кишечника (механическая обструкция в результате опухолей, рубцовых стриктур, грыж, врожденные и приобретенные миопатии, врожденный аганглиоз или болезнь Гиршпрунга);

- запоры при аноректальных заболеваниях (пролапсе прямой кишки, ректоцеле, анальных трещинах, геморрое, диссинергии мышц тазового дна и др.);

- запоры при системных и метаболических заболеваниях (системной склеродермии, дерматомиозите, амилоидозе, сахарном диабете, гипотиреозе);

- запоры при заболеваниях центральной нервной системы (болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, травмах спинного мозга и др.).

Пожалуй, самую многочисленную группу составляют запоры при функциональных заболеваниях, т. е. не связанные с органическими поражениями кишечника, а обусловленные нарушениями его моторики (функциональные запоры, запоры при *синдроме раздраженного кишечника* — СРК, инертная толстая кишка).

С учетом широкого круга заболеваний, при которых хронические запоры могут выступать в

качестве ведущего клинического синдрома, для определения причин их развития, а также проведения дифференциальной диагностики выполняются общий и биохимический анализы крови, анализ кала на скрытую кровь, пальцевое исследование прямой кишки, ректо- или колоноскопия, обзорная рентгенография органов брюшной полости, ирригоскопия, компьютерная томография с контрастированием кишечника. Для выявления диссинергии мышц тазового дна применяют баллонный тест, электромиографию, дефекографию.

Если перечисленные выше органические причины хронических запоров выявить не удастся, то методом исключения ставится диагноз запоров функциональной природы, к которым относятся запоры у больных с СРК и функциональные запоры (при последних — в отличие от хронических запоров при СРК — отсутствуют боли в животе, связанные с актом дефекации). Для подтверждения функциональной природы запоров, причина которых заключается в ослаблении моторики кишечника, определяют время транзита рентгеноконтрастных меток по кишечнику, проводят интралюминальную (внутрипросветную) манометрию, электроколонографию и другие исследования.

Естественно, что лечение хронических запоров зависит от того, какое заболевание лежит в его основе. При хронических запорах функциональной природы лечение должно быть длительным (в ряде случаев практически постоянным). При этом чаще всего приходится прибегать к препаратам симптоматического действия. Их выбор, несмотря на наличие, казалось бы, достаточно обширного, на первый взгляд, арсенала лекарственных средств, оказывается сравнительно небольшим.

Различные группы слабительных препаратов (предпочтение в настоящее время отдается бисакодилу, пикосульфату натрия, полиэтиленгликолю и лактулозе), хотя и способствуют увеличению частоты стула у больных с хроническими запорами функциональной природы, но обладают серьезными недостатками. Они часто вызывают не нормальный стул, а диарею со схваткообразными болями в животе и метеоризмом, приводят к развитию электролитных нарушений (гипокалиемии), обуславливают возникновение дегенеративных изменений клеток мейсснеровского и ауэрбаховского сплетений, вызывают эффект привыкания и способствуют развитию «синдрома ленивого кишечника» («lazy bowel syndrome») [8]. Как уже говорилось выше, слабительные часто не устраняют другие клинические симптомы, сопутствующие запорам (боли в животе, метеоризм, напряжение при акте дефекации и пр.).

В последние годы для лечения хронических запоров функциональной природы были предложены агонисты 5-НТ₄-рецепторов, способствующие освобождению ацетилхолина за счет активации

определенного подтипа серотониновых рецепторов (5-HT₄-рецепторов), локализованных в нейронных сплетениях мышечной оболочки кишечника.

Один из первых препаратов этой группы — цизаприд подтвердил свою высокую эффективность в лечении хронических запоров, но из-за обнаруженных серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала Q—T, опасные желудочковые аритмии) он был изъят из обращения в подавляющем большинстве стран [23].

Весьма эффективным для лечения хронических запоров функциональной природы у женщин зарекомендовал себя препарат тегасерод, однако в 2007 г. реализация данного препарата также была приостановлена из-за повышения на фоне его приема риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений [8].

Серьезные побочные эффекты цизаприда и тегасерода обуславливались во многом тем, что эти препараты не были селективными.

Отсюда понятным становится интерес, который вызвало к себе появление на фармацевтическом рынке **прукалоприда**, первого селективного агониста 5-HT₄-рецепторов.

По своей химической формуле прукралоприд представляет собой производное дигидробензофуранкарбоксамида и в отношении действия на 5-HT₄-рецепторы энтеральной нервной системы он оказывается более селективным, чем цизаприд и тегасерод. Селективность прукралоприда исчезает только в том случае, если его доза превысит терапевтическую дозу препарата в 150 раз.

Фармакокинетика прукралоприда хорошо изучена [24]. После перорального приема однократной дозы, составляющей 2 мг, он быстро всасывается, так что его максимальная концентрация в крови (C_{max}) достигается через 2–3 ч. Абсолютная биодоступность составляет 90%. Способность связываться с белками плазмы достаточно низкая и не превышает 28–33%, а период полураспада колеблется от 24 до 30 ч.

Около 60% перорально принятой дозы выделяется с мочой в неизмененном виде, причем клиренс препарата в значительной мере зависит от функции почек. При тяжелой почечной недостаточности, приводящей к повышению концентрации прукралоприда в плазме, а также у больных с выраженной печеночной недостаточностью рекомендуется снижение суточной дозы до 1 мг.

Поскольку метаболизм не играет существенной роли в элиминации прукралоприда, нет оснований ожидать какого-либо лекарственного взаимодействия последнего с препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450.

Фармакодинамика. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что прукралоприд стимулирует моторику толстой кишки. Так, в 3 плацебоконтролируемых исследова-

ниях, включавших 285 больных с хроническими запорами (85–90% из них женщины), с помощью рентгеноконтрастных меток определяли время транзита по кишечнику на фоне приема прукралоприда в дозе 2 и 4 мг в течение 4–12 нед. При этом установлено, что препарат достоверно уменьшал время транзита с 64 до 54 ч (при приеме 2 мг) и с 65 до 52 ч (при приеме 4 мг) [7]. Кроме того, прукралоприд активирует моторику желудка и двенадцатиперстной кишки, ускоряет опорожнение желудка [2].

Что касается возможного влияния на сердечно-сосудистую систему, то проведенное у добровольцев двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование показало, что прукралоприд в разных дозах — от рекомендуемых (2 мг/сут) до сверхвысоких (10 мг/сут) — не оказывает влияние на частоту сердечных сокращений, артериальное давление, продолжительность интервала Q—T [3].

Клиническая эффективность прукралоприда была изучена в ряде исследований, большинство из которых выполнены по сходному протоколу. В исследования включались, как правило, больные с хроническими запорами, однако более тщательный анализ этих пациентов (поскольку хронические запоры являются клиническим симптомом, а не самостоятельным заболеванием) позволил прийти к заключению, что речь шла о хронических запорах функциональной природы, которые диагностировались в соответствии с «Римскими критериями III», предполагающими исключение хронических запоров органической природы [13]. Как известно, в соответствии с этими критериями в группу функциональных заболеваний кишечника, протекающих с запорами, можно отнести функциональные запоры и СРК (вариант с преобладанием запоров). При этом принималось во внимание изменение консистенции стула (твердый и комковатый кал), урежение частоты стула (2 и менее актов дефекации в неделю) и напряжение (натуживание), занимающее более 25% времени акта дефекации.

В качестве параметров эффективности терапии учитывались относительное число больных (в %), у которых после лечения достигалась *нормальная частота стула* (НЧС), т. е. превышающая 3 акта дефекации в неделю. Кроме того, оценивалось относительное число больных, у которых было достигнуто *увеличение частоты стула* (УЧС) более чем на 1 акт дефекации в неделю (УЧС>1). В ряде работ определялось также относительное число больных (в %), у которых на фоне лечения отмечалось *улучшение качества жизни* (УКЖ) более чем на 1 балл (УКЖ>1).

Так, D. Dubois и соавт. [6] провели 3 идентичных исследования продолжительностью 12 нед, в каждом из которых наблюдались параллельные группы больных, получавших плацебо и прукралоприд в дозе 2 мг/сут. Через 4 нед число паци-

ентов с $УЧС > 1$ составило в 1-й группе 15,9%, во 2-й — 32%, через 12 нед — соответственно 21,5 и 33,2%. $УКЖ > 1$ к концу 12-й недели лечения было достигнуто у 36% больных, получавших прукалоприд, и у 18,6% получавших плацебо.

V. Stanghellini и соавт. [17] применяли прукалоприд в дозе 2 и 4 мг в сутки в течение 12 нед в сравнении с плацебо у 1316 больных с хроническими запорами (частота стула менее 2 актов дефекации в неделю). Спустя 12 нед лечения НЧС была достигнута у 23,6% пациентов, получавших прукалоприд в дозе 2 мг/сут, у 24,7% получавших его в дозе 4 мг/сут и у 11,3% получавших плацебо (различия оказались статистически достоверными). При этом наиболее выраженный эффект лечения наблюдался в 1-ю неделю. $УКЖ > 1$ к исходу 4-й недели лечения было отмечено у 45,3% больных, принимавших прукалоприд в дозе 2 мг, у 45,9% принимавших его в дозе 4 мг и лишь у 21,3% пациентов, получавших плацебо. К концу 12-й недели эти показатели составили соответственно 44,0, 43,3 и 22,2%. Более чем у 70% больных, у которых эффект был достигнут через 4 нед, он сохранялся к исходу 12-й недели.

E. Quigley и соавт. [16] наблюдали 641 больного, получавшего в течение 12 нед прукалоприд в дозах 2 мг, 4 мг и плацебо. Число больных с НЧС составило после лечения в 1-й и 2-й группах 24%, а в группе получавших плацебо — 12%. Относительное число пациентов с $УЧС > 1$ оказалось равным соответственно 43, 47 и 28%. $УКЖ > 1$ было отмечено у 43,5% больных, получавших прукалоприд в дозе 2 мг, у 44,4% получавших его в дозе 4 мг и у 28% получавших плацебо (различия достоверны).

J. Task и соавт. [21] применяли прукалоприд в дозе 2 и 4 мг в сравнении с плацебо в течение 6 мес у 716 больных (90,8% женщин и 9,2% мужчин) с хроническими запорами (частота стула 2 и менее раз в неделю). Особенностью данной группы пациентов было то, что у 83% из них отмечалась неэффективная предшествующая терапия слабительными препаратами. Результаты исследования показали, что число больных с НЧС в группе получавших прукалоприд в дозе 2 мг/сут составило после лечения 19%, у получавших его в дозе 4 мг/сут — 23,6%, а в группе плацебо — 9,6% (различия достоверны). Относительное число пациентов с $УЧС > 1$ составило соответственно 38,1, 44,1 и 20,9% (различия достоверны), $УКЖ > 1$ отмечено у 33,5, 29,4 и 16,4%.

Спустя 2 года J. Task и соавт. [22] опубликовали данные уже 3 идентичных плацебоконтролируемых исследований, касавшихся применения прукалоприда в дозе 2 и 4 мг в течение 12 нед у 1372 женщин с хроническими запорами, у которых назначение слабительных было неэффективным. Число больных с НЧС составило после лечения в группах получавших прукалоприд в дозах 2 и 4 мг в сутки 24%, в группе плацебо — 9%. $УЧС > 1$

было достигнуто соответственно у 44, 46 и 22% пациентов. Выводы о высокой эффективности прукалоприда в лечении больных с хроническими запорами, резистентных к слабительным препаратам, были подтверждены и другими авторами [20].

С целью определения наиболее эффективной дозы прукалоприда T.W. Nichols и соавт. [15] провели двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование с параллельными группами, включавшее 231 больного (92% женщин) с хроническими запорами. Препарат назначали в различных суточных дозах: 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 4 мг. В процессе исследования оценивали число больных с НЧС к концу 1-й и 4-й недели лечения. Наибольший эффект был отмечен при применении препарата в дозе 2 и 4 мг (больных с НЧС к концу 1-й недели было соответственно 66,7 и 47,8%, к концу 4-й недели 50 и 27,5%). Результаты применения прукалоприда в дозе 0,5 мг и 1 мг в сутки не отличались от таковых при использовании плацебо.

S. Galandiuk и соавт. [9] оценили эффективность повторного 4-недельного курса прукалоприда, назначавшегося после 2-недельного перерыва. Повторный курс оказался столь же эффективен, как и первый: число больных с НЧС составило 36 и 38,6% (при применении плацебо 10,7 и 11,2%), а с $УЧС > 1$ соответственно 50,3 и 60,3% (при применении плацебо — 22,9 и 26,8%).

Отдельно были проанализированы результаты 11 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности применения прукалоприда у 669 пожилых больных (> 65 лет); среди наблюдавшихся 31% пациентов были мужчины. Препарат назначали в дозах 1 мг, 2 мг и 4 мг в течение 4 нед. Число больных с НЧС составило к исходу 4-й недели в 1-й группе 37,9%, во 2-й — 26,4%, в 3-й — 30,6%, пациентов с $УЧС > 1$ — соответственно 60,2, 45,7 и 49,2%. Кроме того, у 45,7, 32,9 и 43,9% больных исследуемых групп к концу 4-й недели было отмечено $УКЖ > 1$. Авторы сделали вывод о высокой эффективности прукалоприда при лечении запоров у больных пожилого возраста [14].

Практически все исследования были посвящены применению прукалоприда при лечении хронических запоров функционального происхождения. Но одно исследование касалось изучения возможности использования препарата у пациентов с синдромом хронической кишечной псевдообструкции, обусловленной висцеральной миопатией или нейропатией. При этом прукалоприд применялся в дозе 2 мг в течение года (с чередованием 4 периодов попеременного назначения прукалоприда и плацебо по 12 нед). Как показали результаты, прукалоприд оказывал у таких больных положительное действие, проявлявшееся уменьшением тошноты, рвоты, вздутия и болей в животе [12].

Побочные эффекты. К наиболее частым побочным эффектам при применении прукалопри-

да относятся головная боль, тошнота и диарея, однако столь выраженными, требующими отмены препарата они бывают лишь в 2–3% случаев [16, 22]. Чаще побочные эффекты возникают в первый день приема, особенно у тех пациентов, у которых пруклоприд оказывает отчетливое прокинетическое действие на моторику кишечника [18]. В остальные дни лечения частота побочных эффектов не отличается от таковой при назначении плацебо. Что касается частоты побочных эффектов у больных молодого и пожилого возраста, то согласно сравнительным данным 14 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований она в этих группах существенно не различается [4]. Ни в одном из исследований не было обнаружено влияния пруклоприда на показатели ЭКГ, в частности на продолжительность интервала Q–T.

Список литературы

1. Bengtsson M., Ohlsson B. Psychological well-being and symptoms in women with chronic constipation treated with sodium picosulphate // *Gastroenterol. Nurs.* – 2005. – Vol. 28. – P. 3–12.
2. Breier M.R., Prins N.H., Schuurkes J.A. Effects of the enterokinetic prucalopride (R093877) on colonic motility in fasted dogs // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2001. – Vol. 13. – P. 465–472.
3. Boyce M., Kerstens R., Beyens G. et al. Cardiovascular safety of prucalopride in healthy subjects: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A282.
4. Camilleri M., Robinson P., Kerstens R., Vandeplasse L. Safety and adverse event profiles of oral prucalopride: are similar in elderly and adult patients with chronic constipation // *Chicago: DDW, 2011.* – Abstracts – Mo1304.
5. Dennison C., Prasad M., Lloid A. et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation // *Pharmacoeconomics.* – 2005. – Vol. 23. – P. 461–467.
6. Dubois D., Kerstens R., Vandeplasse L., Tack J. Symptom severity and quality of life in patients with chronic constipation: pooled results from three identical randomized placebo-controlled trials with prucalopride // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A178.
7. Emmanuel A.V., Kerstens R., Vandeplasse L.M. Prucalopride improves bowel function and colonic transit time in patients with constipation // *Chicago: DDW, 2011.* – Abstracts – Mo1326.
8. Ford A. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104 (suppl. 1). – P. 1–28.
9. Galandiuk S., Ryks A., Ausma J., Vandeplasse L. A two-period, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of re-treatment of prucalopride (resolor) on efficacy and safety in patients with chronic constipation // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A86.
10. Higgins P.D., Johanson J.F. Epidemiology of constipation in North America: a systemic review // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 99. – P. 750–759.
11. Johanson J.F., Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25. – P. 599–608.
12. Kamm M.A., Emmanuel A.V., Kerstens R., Vandeplasse L. Double-blind, placebo-controlled, cross-over, multiple (N=1) trial to evaluate the effects of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction (CIP) // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A284.
13. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1480–1491.
14. Mueller-Lissner S., Ryk A., Kerstens R., Vandeplasse L. Pooled efficacy data in elderly patients treated with prucalopride for chronic constipation // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A180.
15. Nichols T.W., Beyens G., Ausma J., Kerstens R. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial to evaluate the efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic constipation // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A283.
16. Ougley E., Vandeplasse L., Kerstens R., Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation – a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 315–328.
17. Stanghellini V., Kerstens R., Vandeplasse L.M. Sustained efficacy of oral prucalopride in patients with chronic constipation // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A284.
18. Stanghellini V., Vandeplasse L.M., Kerstens R., Janssens M. The relation between adverse events on day 1 and pharmacodynamic effects on day 1 of treatment with prucalopride // *Chicago: DDW, 2011.* – Abstracts – Mo1336.19.
19. Stewart W.F., Liberman J.N., Sandler R.S. et al. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 3530–3540.
20. Tachtatzis Ph.M., Kham U., Kelly A. et al. Prucalopride for constipation in a tertiary care setting: real life experience // *Chicago: DDW, 2011.* – Abstracts – Mo1323.
21. Tack J., van Outryve M., Beyens G. et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives // *Gut.* – 2009. – Vol. 58. – P. 357–365.
22. Tack J.F., Kerstens R., Vandeplasse L.M. Efficacy and safety of oral prucalopride in female patients with chronic constipation: pooled data of 3 pivotal trials // *Chicago: DDW, 2011.* – Abstracts – Mo1335.
23. Tonini M., Pace F. Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders // *Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* / Eds. Scarpignato C., di Mario F. – Basel: Karger, 2006. – P. 96–113.
24. Van de Velde V., Ausma J., Vandeplasse L.M. Pharmacokinetics of prucalopride (Resolor) in man // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A282.
25. Yost K.J., Haan M.N., Levine R.A. et al. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles // *Qual. Life Res.* – 2005. – Vol. 14. – P. 1251–1261.

УДК 616.33/34-073.75

Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии

(По материалам 17-й Российской Гастроэнтерологической недели)

З.А. Лемешко, Н.О. Соколов

(Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова)

Modern radiology in gastroenterology

(On the data of the 17-th Russian Gastroenterological week)

Z.A. Lemesenko, N.O. Sokolov

С 10 по 12 октября 2011 г. в Москве проходила 17-я Российская Гастроэнтерологическая неделя, в рамках которой рассматривались современные методы диагностики.

Лучевым методам исследования и малоинвазивным способам лечения заболеваний органов пищеварения под контролем лучевых методов была посвящена отдельная секция; этой проблеме касались также в других секциях.

В настоящее время большое внимание уделяется ультразвуковой эластографии печени, с помощью которой возможно неинвазивно, с высокой степенью точности, не прибегая к биопсии, определять степень фиброза. Так, при хроническом вирусном гепатите С метод важен на ранних и поздних стадиях фиброза, а также для оценки его течения при проведении курса противовирусной терапии (Ветошкина В.А., Кулагина О.И., Черных М.В.).

Идею проведения эластографии не только печени, но и селезенки предложили Т.Г. Морозова и А.В. Борсуков. По мнению авторов, комплексная эластография позволяет улучшить диагностику алкогольной болезни печени, проводить динамическое наблюдение в процессе лечения и способствует раннему прогнозированию возникновения осложнений.

А.В. Борсуков и А.А. Ковалев обосновывают проведение эластографии печени у беременных. Ими обследованы 52 женщины во II и III триместрах беременности и 26 женщин после родов. Установлено, что эластография оказывает меньшее воздействие на тело человека в зоне иссле-

дования, чем стандартная методика перкуссии печени (1,96 и 31,6 ньютонов соответственно). По мнению авторов, динамическая эластография на аппарате «ФИБРОСКАН» имеет свои методические особенности и должна проводиться под УЗ-наблюдением, что сокращает продолжительность исследования. Повышения уровня заболеваемости и патологии при родах у женщин, у которых во время беременности проводилась эластография, по сравнению с контрольной группой не отмечено.

Продемонстрирована информативность эластографии при хронических диффузных заболеваниях печени у детей в возрасте от 5 до 18 лет. По мнению С.В. Романова, Е.А. Жукова, О.В. Сыресина и Л.В. Коркоташвили, сопоставление результатов данного исследования с сывороточными маркерами фиброза повышает точность выявления последнего.

Е.А. Перминова, Н.Н. Нелюбина, Е.П. Кузнецов., А.В. Бабочкин и А.Н. Чуднов также предлагают использовать эластографию у взрослых для оценки динамики диффузного патологического процесса в печени. В то же время авторы считают, что следует осторожно относиться к диагностике рецидива рака указанной локализации на основании результатов эластографии: среди наблюдаемых ими пациентов у одного эластичность ткани патологического очага соответствовала эластичности нормальной ткани печени.

Продолжаются исследования сосудистого русла брюшной полости. Н.И. Орлова, Е.А. Лялюкова

Лемешко Зинаида Ароновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, главный научный сотрудник лаборатории «Хрономедицина и новые технологии в клинике внутренних болезней» НИЦ ПМГМУ им. И.М.Сеченова. Контактная информация: zinaidalemeshko@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

и М.А. Ливзан изучали особенности абдоминальной гемодинамики у пациентов астенической конституции со спланхноптозом. При ультразвуковом доплеровском исследовании отмечены меньшие значения диаметров воротной вены, общей печеночной артерии и селезеночной артерии, тенденция к уменьшению диаметра верхней брыжеечной артерии и верхней брыжеечной вены по сравнению с подобными величинами у лиц нормостенического телосложения. Авторами зарегистрировано снижение объемного кровотока во всех перечисленных сосудах кроме верхней брыжеечной вены, в которой объемный кровоток был увеличен. Установлена корреляция параметров кровотока с антропометрическими показателями — площадью поверхности тела и индексом массы тела.

А.И. Долгушина, Т.В. Антипина, С.А. Меркулова, М.А. Махнанова, Н.В. Жукова и В.Е. Каткова провели ультразвуковые доплерографические исследования сосудов брюшной полости у лиц пожилого и старческого возраста. У 50% обследованных выявлены атеросклеротические изменения в стенке брюшного отдела аорты, у 36% они распространялись на ее непарные висцеральные ветви. Для данного поражения был характерен большей интенсивности болевой синдром с локализацией в околопупочной области, который, как правило, был связан с приемом пищи, ее объемом («синдром малой пищи»); отмечено также усиление болей при физической нагрузке; у больных чаще возникали запоры.

Значимость ультразвуковой доплерографии сосудов портальной системы при гемобластозах показана В.Д. Коптевым, Т.И. Пospelовой, Н.В. Скворцовой и Л.М. Коптевой. Было выяснено, что в дебюте заболевания происходит значительная перестройка портального кровотока с увеличением индекса артериальной перфузии и снижением воротноселезеночного венозного индекса. При этом возрастает доля артериальной перфузии в общем кровоснабжении печени за счет снижения объемного кровотока в воротной вене и увеличения объемного кровотока в селезеночной вене (происходит перераспределение кровотока в сторону селезенки). Авторы полагают, что спленомегалия является фактором, ухудшающим портальный кровоток. Сочетание гемобластозов с хроническими вирусными гепатитами В и С отягчает состояние пациентов и также ухудшает портальный кровоток.

М.А. Качковский и Н.Б. Горькова считают, что у больных *циррозом печени* (ЦП) при подозрении на тромбоз воротной вены для подтверждения диагноза и подбора адекватной терапии необходимо проведение *ультразвукового исследования* (УЗИ) сосудов брюшной полости и детальное исследование гемостаза.

По данным Е.Б. Ольховой, Г.Т. Туманян, Е.М. Крыловой и Т.Л. Борисовой, УЗИ явля-

ется высокоинформативным методом визуализации портального тромбоза у новорожденных. Отмечено, что тотальное тромботическое поражение воротной вены приводит к формированию портальной гипертензии, и эти пациенты нуждаются в тщательном динамическом наблюдении. В то же время изолированный тромбоз кармана воротной вены, а также всей левой ветви воротной вены не приводит к развитию портальной гипертензии.

Для определения вовлечения воротной вены в патологический процесс при образованиях гепатопанкреатодуоденальной зоны предлагается использовать *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) с ангиографией портального тракта (МР-венопортотографию). По мнению В.А. Ратникова, С.К. Скульского Т.В. Савельевой, Н.В. Марченко, Я.П. Зорина, П.И. Крживицкого, О.И. Пономаревой, В.В. Ганичевой и Я.А. Лубашева, данное исследование может заменить *мультиспиральную компьютерную томографию* (МСКТ), ангиографию, оптимизировать диагностический процесс и снизить лучевую нагрузку.

Необходимость использования УЗИ (эхокардиографии) для изучения функции правого желудочка сердца при ЦП подчеркивают Т.Р. Касьянова, Б.Н. Левитан, Н.И. Любарт. При указанной патологии выявлена гипертрофия правого желудочка, преобладание его диастолической дисфункции без признаков хронической сердечной недостаточности. Изменения более выражены при декомпенсированных циррозах.

Т.В. Хоробрых и Р.В. Карпова считают, что на основании результатов УЗИ брюшной полости в В-режиме и исследования скорости кровотока в воротной и селезеночной венах можно диагностировать функциональный класс ЦП и степень его компенсации.

Для определения стадий печеночной энцефалопатии у больных циррозами О.И. Моисеева и А.В. Борсуков рекомендуют проводить УЗИ ворот печени и воротной вены в 3D режиме по оригинальной методике и ультразвуковое транскраниальное дуплексное сканирование в бассейне средних мозговых артерий. Авторами продемонстрировано статистически значимое снижение показателей церебральной гемодинамики по мере прогрессирования патологического процесса. Особо подчеркивается значимость выявления минимальной печеночной энцефалопатии для своевременного назначения медикаментозной терапии на догоспитальном этапе и для мониторинга течения болезни.

А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Р.В. Карпова предлагают малоинвазивное хирургическое лечение больных ЦП путем чрескожного введения аллопланта в ткань печени. Процедуру проводят под контролем УЗИ, минуя протоковые и сосудистые структуры органа. Авторы подчеркивают, что данный способ введения аллопланта не требу-

ет эндотрахеального наркоза, мало травматичен и безопасен. В 73,1% случаев наблюдалось улучшение, в 15,4% — ухудшение клинической картины заболевания, в 11,5% динамики не отмечено. Морфологически регенерация печени подтверждена у 61,6% больных.

Проведя обследование 448 пациентов с объемными образованиями печени, М.А. Сейсембаев, Р.А. Барлыбай, Д.С. Токсанбаев и А.Т. Чорманов описали наиболее часто встречаемые УЗ-признаки, которые, по мнению авторов, могут быть использованы для дифференциальной диагностики эхинококкоза, альвеококкоза, кавернозных гемангиом и гепатоцеллюлярного рака. Авторы считают, что использование современных ультразвуковых сканеров позволяет улучшить диагностику, уменьшить процент диагностических ошибок, повысить качество высокоспециализированной хирургической помощи населению.

При эхинококкозе печени, осложненном прорывом в желчевыводящие пути, Ф.И. Махмадов, К.М. Курбонов, А.Дж. Собиров и А.Д. Гулахмадов предлагают использовать холангиопанкреатографию. Это дает возможность снизить количество эндоскопических исследований, что особенно важно в эпидемических зонах эхинококкоза.

Предложен алгоритм и определена оптимальная последовательность использования УЗИ, рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), МРТ, эндоскопического УЗИ (ЭндоУЗИ), эндоскопической холангиопанкреатографии, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и других методов при различных патологических процессах гепатопанкреатобилиарной системы. Авторы подчеркивают необходимость соблюдения этапности применения методов, а также стандартизации протоколов комплексно-лучевого обследования (Ратников В.А., Скульский С.К., Савельева Т.В., Марченко Н.В., Зорин Я.П., Крживицкий П.И., Пономарева О.И., Ганичева В.В., Лубашев Я.А.).

В.Ш. Шарипов, Н.А. Улаев и П.К. Холматов использовали холангиопанкреатографию при холестазе. В 88% случаев была определена причина холестаза и в 100% — уровень обтурации. Авторы делают вывод, что при этом исследовании можно достоверно оценить состояние структур фатерова соска. Обращается внимание на возможность появления артефактов (магнитной чувствительности), связанных с произвольными движениями, дыханием, пульсацией крупных сосудов и сердца.

Диагностическая ценность ультразвукового метода при выявлении гемангиом печени, по сообщениям Ф.И. Махмадова, К.М. Курбонова, З.Х. Нунова и Н.Х. Хасанова, составила 75,3%. Авторы предлагают использовать УЗИ как первый этап неинвазивной инструментальной диагностики данной патологии.

При определении объемов фрагментов печени у родственных доноров Ю.Р. Камалов, Р.Т. Рзаев, М.А. Татаркина, Э.Ф. Ким, А.В. Филин и А.А. Семенов считают, что УЗИ является достаточно точным методом и может быть использовано в качестве альтернативы МСКТ и МРТ.

По мнению Ф.И. Махмадова, К.М. Курбонова и З.Х. Нунова, УЗИ должно быть методом выбора в своевременной диагностике, профилактике и лечении ограниченных гнойно-воспалительных осложнений после резекций печени.

Для распознавания кистозных опухолей поджелудочной железы различного генеза Г.Х. Мусаев, А.А. Тагаева и А.Б. Бекшоев полагают целесообразным сочетанное применение методик. Предлагается использовать УЗИ, МСКТ с болюсным контрастированием, при необходимости МРТ и ЭндоУЗИ, а также проводить пункцию кистозного образования под контролем УЗИ с исследованием полученной жидкости. Такой подход, по мнению авторов, позволит получить исчерпывающую информацию о характере образования, его взаимоотношениях с окружающими магистральными сосудами, а также органами и структурами, что даст возможность выполнить наименее травматичные органосохраняющие оперативные вмешательства.

Для оптимизации диагностики *острого деструктивного панкреатита* (ОДП) Е.В. Ивановой и А.В. Борсуковым предложена такая последовательность применения лучевых методов: обзорная рентгенография органов грудной и брюшной полостей, динамическое УЗИ (по разработанной авторами методике с балльной системой оценки критериев тяжести ОДП) и РКТ. Рекомендуются алгоритм позволил оптимизировать диагностику и лечение различных проявлений ОДП, своевременно применять индивидуальную хирургическую тактику, снизить количество дней пребывания пациентов в стационаре и летальность с 37 до 8%.

При диагностике ОДП Н.Н. Нелюбина, Е.А. Перминова, Е.П. Кузнецов и Г.Ф. Мингазова считают необходимым осуществлять УЗИ в динамике: при поступлении, через 24 ч, спустя 4 и 14 дней. Авторами определены три ультразвуковых симптомокомплекса, позволяющие определять прогноз течения заболевания.

О.В. Мороз, Ю.В. Кулезневой и Р.Е. Израйловым продемонстрированы возможности диагностики и мининвазивного лечения *постнекротических кист* (ПНК) поджелудочной железы под ультразвуковым, рентгенологическим и эндоскопическим контролем. Первичная диагностика проводилась при помощи УЗИ. Затем осуществлялось малоинвазивное хирургическое лечение. На первом этапе устанавливались два дренажа: чрескожный чрестрастальный и только чрескожный под контролем УЗИ, РТВ, эзофагогастродуоденоскопии. После этого наружный чрескожный

чресгастральный дренаж переводили во внутренний. Внутренние дренажи удаляли эндоскопически через 12 и более месяцев амбулаторно. Авторы считают, что данный способ является альтернативой открытым и эндоскопическим методам лечения больных с ПНК поджелудочной железы.

Е.П. Фисенко и Н.Н. Ветшева провели комплексное УЗИ по установлению критериев оценки состояния верхней брыжеечной вены у пациентов с образованиями головки поджелудочной железы. Авторы пришли к выводу, что использование ультразвуковой доплерографии позволяет повысить эффективность ультразвукового метода исследования по сравнению с применением только серой шкалы. Точность диагностики повысилась с 87 до 94%.

Об использовании УЗИ у больных раком языка доложили Э.В. Прозорова, С.О. Степанов, Л.А. Митина, В.И. Казакевич и В.А. Соловьев. По данным авторов, возможно визуализировать опухоль, уточнить ее протяженность по длине органа, глубину инвазии, распространение на контрлатеральную линию, обнаружить распространение на соседние органы и метастазы в лимфатические узлы.

Сопоставление результатов рентгенографии желудка и УЗИ в диагностике *дуоденогастрального рефлюкса* (ДГР) провели С.В. Михайлузов, Б.Я. Барт, М.П. Михайлузова и А.С. Николаева. Получены более высокие показатели точности и специфичности УЗИ по сравнению с рентгенологическим методом. Авторы полагают, что при подозрении на ДГР в диагностическую программу следует включать комплекс исследований, отдавая предпочтение УЗИ в качестве первичного скрининг-обследования.

При органическом стенозе привратника основными ультразвуковыми признаками являются: увеличение размеров желудка, наличие в его полости натека большого количества неомогенного содержимого с осадком, «шум плеска» над областью проекции увеличенного желудка, при исследовании с контрастированием — снижение тонуса, слабая перистальтика и нарушение эвакуации (или их отсутствие). В области проекции антрального отдела, привратника и/или *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) определяется симптом «пораженного полого органа» (с-м ППО), указывающий на диспропорции в изображении, утолщении стенок и сужении просвета. Вышеописанные изменения зависят от степени стеноза. Авторы предлагают способ разграничения доброкачественной и злокачественной причины стеноза, используя измеряемые параметры с-ма ППО, в первую очередь толщину стенки и коэффициент изображения в области стеноза (Лемешко З.А., Османова З.М.).

С целью изучения предоперационного стадирования рака желудка для определения вовле-

чения воротной вены в патологический процесс Н.В. Гагарина, В.В. Левкин, О.В. Огнева и Н.Н. Крылов использовали МСКТ. Оценивали толщину стенки желудка, перигастральную лимфоаденопатию и отдаленные метастазы. Отмечено, что МСКТ позволяет установить глубину инвазии опухоли в стенку желудка, поражение соседних структур и органов, а также регионарных лимфоузлов.

Показаны возможности УЗИ в диагностике неэпителиальных опухолей желудка и кишечника. Описана эхоэмиотика их трех вариантов: исходящих из подслизистого и мышечного слоев (вдающихся в просвет органа или распространяющихся экстраоргано) и при инфильтративном росте новообразования (при лимфомах с органным поражением). Авторами разработана методика пункционной биопсии этих опухолей, позволяющая получать материал для морфологического исследования (Беспалов П.Д., Митина Л.А., Степанов С.О., Казакевич В.И., Колобаев И.В.).

Е.Б. Ильясова, М.Л. Чехонацкая, С.В. Кочанов, Т.Г. Хмара, О.А. Кондратьева и Т.С. Бочкарева считают, что в диагностике болезни Крона основным методом исследования является ирригоскопия с двойным контрастированием, которая дает возможность выявить наличие заболевания, определить его локализацию и распространенность, установить наличие свищей, проследить за динамикой процесса, распознать рецидив в оставшейся после операции части кишки. По мнению авторов, результаты ирригоскопии дополняют другие рентгенологические методы, в том числе такие как обзорное исследование брюшной полости, пассаж бария по кишечнику, рентгеноскопия желудка, фистулография.

При длительном применении антибактериальной терапии у пациентов реанимационных отделений УЗИ органов брюшной полости позволяет выявить характерные изменения в стенке толстой кишки и своевременно диагностировать псевдомембранозный колит (Алексеечкина О.А., Дубров Э.Я.). Благодаря комплексному использованию диагностических методов (УЗИ, бактериологическое исследование кишечного содержимого, колоноскопия) можно оценить протяженность поражения стенки кишки, определить степень тяжести псевдомембранозного колита, в динамике оценить эффективность проводимого лечения и прогнозировать течение воспалительного процесса (Владимирова Е.С., Александрова И.В., Васина Н.В., Алексеечкина О.А., Черенькая Т.В.).

Для установления причин абдоминальных болей у пациентов при клинически не подтвержденном остром аппендиците (составивших 49% от всех поступивших с этим диагнозом) И.В. Бабкова и Л.Б. Мишукова применяли комплексное обследование, включавшее УЗИ. Выявлены 4 группы

заболеваний, симулирующих острый аппендицит: заболевания органов брюшной полости — 15% (аппендикулярный инфильтрат, острый холецистит, дивертикулит, мезаденит, опухоль ободочной кишки, инвагинация тонкой кишки, ущемленная правосторонняя паховая грыжа); заболевания мочевого тракта — 2,9% (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, почечная колика, цистит); гинекологическая патология — 2,2% (разрыв функциональной кисты яичника, опухоль яичника, сальпингит); сосудистые заболевания — 2,2% (аневризма брюшного отдела аорты, васкулиты с поражением кишечника). У 72% пациентов патологических изменений органов брюшной полости выявлено не было. Авторы подчеркивают ключевую роль УЗИ в дифференциации острого аппендицита от других острых абдоминальных состояний.

Показано, что клинические проявления многих патологических процессов, в том числе мезаденита, реактивных изменений поджелудочной железы и стенок желчного пузыря, диспептических нарушений, воспалительных изменений червеобразного отростка и осложнений острого аппендицита (в виде инфильтрата или абсцесса), инвагинации кишечника, могут симулировать кишечную инфекцию. Е.Б. Ольхова, Н.К. Шумейко и М.Ю. Фомичев предлагают использовать УЗИ брюшной полости для исключения острой хирургической патологии у детей, госпитализированных в отделение кишечной инфекции с так называемым «кишечным синдромом».

Э.А. Береснева, Е.Ю. Павликова, Т.Г. Бармина и Е.А. Солдатов подробно доложили результаты исследований по рентгенологической диагностике повреждений двенадцатиперстной кишки при проведении папиллосфинктеротомии. Исследования проводились в условиях стационара, в динамике, начиная с первых часов после ранения ДПК. Начинали с обзорной рентгеноскопии брюшной полости, далее осуществлялись контрастное исследование, РКТ. Использовались только водорастворимые контрастные вещества. Авторы не нашли каких-либо изменений в окружающей клетчатке в первые часы после травмы. В более поздние сроки определялись признаки гнойного процесса в забрюшинной клетчатке: вначале на уровне общего желчного протока, затем в правом забрюшинном пространстве; протяженность процесса возрастала с увеличением времени после травмы.

При диагностике внутренних свищей желудочно-кишечного тракта И.Е. Селиной, Г.В. Пахомовой, Ф.А. Шарифуллин, О.Х. Калоевой и А.В. Скворцовой применена комплексная лучевая диагностика, состоящая из рентгенологических контрастных исследований, включая РКТ и УЗИ брюшной полости. Авторам удалось определить: причины формирования внутренних свищей при неотложных состояниях у больных со злокачественными и доброкачественными образованиями;

в послеоперационном периоде — причины несостоятельности швов, постконтузионных и гнойно-воспалительных изменений по ходу раневого канала при травмах органов пищеварения.

При сравнении результатов традиционного рентгенологического исследования брюшной полости и РКТ у одних и тех же пациентов с клинической картиной острого живота Я.П. Зорин и В.А. Ратников пришли к заключению, что РКТ в urgentных ситуациях обладает значительно более высокой информативностью. Авторы ставят вопрос о необходимости изменения тактики лучевого обследования больных данного профиля с заменой традиционного рентгенологического исследования на РКТ на этапе приемного покоя.

УЗИ широко используется в педиатрической практике. При муковисцедозе у детей И.Д. Успенская и Г.А. Коновалова, учитывая множественный характер поражения органов пищеварения, в числе прочих методик использовали УЗИ брюшной полости. Выявлены изменения со стороны желчного пузыря — в 63,5% случаев (в том числе гипоплазия/аплазия в 23%), холелитиаз — в 3%, а также нарушения моторной функции с преобладанием гипотонического типа.

При исследовании состояния гепатобилиарной системы у детей с муковисцедозом О.В. Кондратьева и Н.В. Рылова пришли к выводу, что использование УЗИ в этих целях позволяет выявить не только изменения желчного пузыря (увеличение или уменьшение размеров, аномалии развития, утолщение стенок, наличие экзогенной желчи и конкрементов), но и обнаружить ранние критерии формирования фиброза, цирроза печени, портальной гипертензии.

Проведен УЗ-мониторинг состояния органов пищеварения у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом 1-го типа. Выявлены изменения желчного пузыря (аномалии развития, рыхлый осадок в просвете), повышенное количество жидкого содержимого в просвете кишечника, признаки реактивного панкреатита и жирового гепатоза. На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика морфофункционального состояния желчного пузыря и кишечника. В стадии субкомпенсации сахарного диабета более длительное время сохранялись эхографические признаки изменений поджелудочной железы и печени (Римарчук Г.В., Тюрин Т.К., Васечкина Л.И., Лебедева А.В.).

Опытом использования УЗИ брюшной полости в скрининговой программе у лиц, не предъявляющих жалоб и не состоящих на учете у гастроэнтеролога, поделились Е.С. Юрченко, А.В. Юрченко и Н.И. Бояринцев. При исследовании брюшной полости в 79% случаев ими была выявлена та или иная патология печени, желчного пузыря, желудка и др. Авторы призывают включать УЗИ в комплекс диагностических методов при профилактических осмотрах.

УДК: 617.55-056.52-02

Причинно-следственная связь между депрессией и синдромом ночной еды как предиктором абдоминального ожирения

И.С. Джериева¹, Н.И. Волкова¹, С.И. Рапопорт²¹ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Ростов-на-Дону,² ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, лаборатория хронобиологии и хрономедицины, Москва)

Relationship of cause and effect between depression and night eating syndrome as predictor of abdominal obesity

I.S. Dzheriyeva, N.I. Volkova, S.I. Rapoport

Цель исследования. Определение частоты встречаемости синдрома ночной еды (СНЕ) при наличии депрессии (Д) среди мужчин с ожирением, выявление первопричины нарушений пищевого поведения (НПП).

Материал и методы. Обследовано 38 мужчин в возрастной группе 47±4 года, с ИМТ 38±3 кг/м². Для диагностики Д использовали шкалу CES-D. СНЕ регистрировали согласно критериям А. Стункард. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica 8.0.

Результаты. СНЕ у пациентов с Д диагностирован в 64% случаев, без Д – в 25%. В опытной группе риск его возникновения был достоверно выше, чем в контрольной – OR=1,75 (95% CI=1,2–3,7).

Выводы. У пациентов с Д и ожирением СНЕ встречается достоверно чаще, чем у лиц без аффективных расстройств. Риск развития НПП у больных с Д достоверно выше, чем у обследованных без Д.

Ключевые слова: синдром ночной еды, ожирение, серотонин.

Aim of investigation. Assessment of frequency of night eating syndrome (NES) at presence of depression (D) in men with obesity and diagnostics of initial cause of eating disorders (ED).

Material and methods. Overall 38 ъфдуы aged 47±4 years, BMI 38±3 kg /m² were investigated. CES-D scale was used for D diagnostics. NES was registered according to A. Stunkard criteria. Statistical analysis was carried out by Statistica 8.0 software.

Results. NES with D was diagnosed in 64% of cases, without D – in 25% of cases. In the main group the risk of its development was significantly higher, than in control group – OR=1,75 (95% CI=1,2–3,7).

Conclusions. In patients with D and obesity NES was significantly more frequent, than in patients without affective disorders. The risk of ED development in patients with D is significantly higher, than in patients without D.

Key words: night eating syndrome, obesity, serotonin.

Джериева Ирина Саркисовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 3 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Контактная информация: dgerieva@yandex.ru

Ожирение является серьезной медико-социальной и экономической проблемой. В первую очередь, это связано с его высокой распространенностью. Ожирением страдают 7% жителей земного шара. В большинстве стран Западной Европы оно регистрируется у 9–20% взрослого населения, а избыточная масса тела — у 25% и более, в США эти показатели составляют 25 и 50% соответственно. В России в среднем 30% лиц трудоспособного возраста имеют ожирение и 25% — избыточную массу тела.

По прогнозам экспертов ВОЗ, при сохранении существующих темпов роста заболеваемости к 2025 г. в мире будет насчитываться более 300 млн человек, страдающих ожирением.

Одной из причин формирования избыточной массы тела и ожирения является нарушение пищевого поведения в виде гиперфагической реакции на стресс (эмоциогенное пищевое поведение), что приводит к метаболическим расстройствам и развитию экзогенно-конституционального (алиментарного) ожирения. К разновидности подобной реакции относится *синдром ночной еды* (СНЕ), который обнаруживается у 10–25% больных ожирением [1].

По данным литературы, наиболее часто СНЕ встречается у лиц, склонных к депрессии [2]. Объясняется этот тем, что аффективные расстройства и нарушение пищевого поведения в виде СНЕ имеют общий патогенез, в основе которого лежит формирование нейромедиаторной серотонинергической дисфункции церебральных систем, регулирующих как пищевое поведение, так и эмоциональное состояние [3].

Как известно, центральная серотонинергическая система является основной в регуляции чувства голода и насыщения. В экспериментах на животных показано, что голодание приводит к супрессии этой системы, а повышенное потребление пищи — к увеличению связывания серотонина с рецепторами и повышению эффективности его обратного захвата [4].

Таким образом, возрастание связывания серотонина с постсинаптическими рецепторами, с одной стороны, и активация его обратного захвата, с другой, обуславливают уменьшение концентрации серотонина в синаптической щели. Именно это и является определяющим в формировании депрессии, так как одним из механизмов, лежащих в основе развития аффективных расстройств, выступает нарушение обмена серотонина со снижением его содержания в синаптической щели [3, 5].

В результате чтобы «снять депрессию», необходимо индуцировать синтез серотонина. Это становится возможным при употреблении человеком большого количества высокоуглеводной, легкоусваиваемой пищи, что приводит к повышению уровня глюкозы, а следовательно и инсулина,

в плазме крови. В этих условиях гематоэнцефалический барьер становится более проницаемым для триптофана (предшественника серотонина), в связи с чем увеличивается его содержание в центральной нервной системе, что ведет к усилению синтеза серотонина [6]. То есть «борьба с депрессией» влечет за собой нарушение пищевого поведения. В итоге замыкается своего рода «порочный круг», включающий депрессию, нарушение пищевого поведения и ожирение, — все эти факторы, направленные на прогрессирование дальнейшего набора массы тела [4].

Итак, закономерен тот факт, что депрессивные расстройства у пациентов с ожирением регистрируются в 56% случаев. Кроме того, общность патогенеза депрессии и нарушений пищевого поведения дает основание предположить высокую распространенность СНЕ среди пациентов с избыточной массой тела при наличии депрессивных расстройств.

Целью данного исследования явилось определение частоты встречаемости СНЕ при наличии депрессии у мужчин с избыточной массой тела и ожирением, а также выявление первопричины нарушений пищевого поведения.

Материал и методы исследования

Проведено одномоментное пилотное исследование, в котором участвовали 38 мужчин, обратившихся в Городской эндокринологический центр г. Ростова-на-Дону по поводу избыточной массы тела и ожирения. Возраст обследуемых составлял 47 ± 4 года, *индекс массы тела* (ИМТ) 38 ± 3 кг/м².

Всем пациентам проводилась диагностика депрессивных расстройств с использованием шкалы CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), при этом наличие депрессии отмечалось при сумме баллов более 17. На основании полученных результатов пациенты были разделены на опытную и контрольную группы (с наличием аффективных расстройств и без таковых соответственно).

СНЕ регистрировали согласно критериям А. Stunkard, к которым относятся: утренняя анорексия, вечерняя и ночная гиперфагия, инсомния [7]. С учетом данных критериев утренняя анорексия отмечалась при отсутствии аппетита по утрам 4 и более раз в неделю, вечерняя и ночная гиперфагия — при распределении суточной калорийности пищи таким образом, что более 50% от нее приходилось на время после 7 вечера, инсомния — при наличии трудностей с засыпанием и плохого качества сна 4 и более раз в неделю.

Качество ночного сна оценивалось согласно шкале его субъективной оценки. Расстройства сна регистрировались при сумме баллов менее 19.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 8.0, MedCalc Version 7.4.2.0 и Microsoft Excel.

Определение объема выборки для получения достоверных величин проводилось с использованием формулы: $n = t^2 \times \sigma^2 / \Delta^2$, где n – требуемое число наблюдений, t – критерий достоверности (при $p=95,0\%$, $t=2$), σ – среднее квадратичное отклонение, Δ – доверительный интервал (предельная ошибка).

После проверки выборочной совокупности на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова был применен параметрический t -критерий Стьюдента с целью проверки гипотезы о различии между средними значениями показателей опытной и контрольной групп.

Для выявления наличия и направления связи между исследуемыми показателями в выборочной совокупности использовался корреляционный анализ Пирсона.

Риск формирования СНЕ у пациентов с депрессивными расстройствами на фоне избыточной массы тела и ожирения оценивали путем расчета отношения шансов с определением доверительных границ.

Результаты исследования и их обсуждение

Объем выборки, необходимый для получения достоверных результатов, рассчитанный по формуле $n = t^2 \times \sigma^2 / \Delta^2$, составил 16. В исследовании приняли участие 38 человек. В результате проведенного анкетирования по шкале CES-D опытная группа составила 22 пациента (с наличием депрессивных расстройств), контрольная – 16 пациентов (без депрессивных расстройств), которые были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ. Средний балл по шкале CES-D был равен 18 (*min* 7 – *max* 29).

Среди мужчин с депрессивными расстройствами СНЕ был диагностирован у 14 из 22 (64%), без аффективной патологии – у 4 из 16 (25%), т. е. у 64 и 25 человек соответственно на 100 мужчин с избыточной массой тела и ожирением в популяции. Таким образом, у мужчин с депрессивными расстройствами СНЕ встречался достоверно чаще, чем при отсутствии нарушения психоэмоционального состояния ($p < 0,05$).

Кроме того, в опытной группе риск возникновения СНЕ был достоверно выше, чем в контрольной – $OR=1,75$ (95% $CI=1,2-3,7$).

Различные виды нарушения сна (затруднение засыпания, изменение продолжительности и качества сна, частые тревожные сновидения, неудовлетворительное качество утреннего пробуждения) были отмечены у 20 (91%) пациентов в опытной и у 12 (75%) в контрольной группе. Средний балл по шкале субъективной оценки качества ночного сна был равен 17 (*min* 11 – *max* 23).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая связь средней силы между выраженностью депрессии и нарушением сна ($r=0,4$), а также положительная связь слабой силы между выраженностью депрессивных расстройств и СНЕ ($r=0,2$).

Полученная корреляционная связь слабой силы между СНЕ и депрессией против ожидаемой средней или сильной может быть обусловлена ограничениями, которые имело данное исследование в виде небольшого объема выборки и возможного наличия артефактов заполнения анкет.

Согласно сведениям литературы, на сегодня остается неясным, какая из причин развития ожирения первична – депрессивные расстройства или нарушения пищевого поведения, в частности синдром ночной еды [8, 9]. В настоящей работе при проведении статистической обработки результатов было выяснено, что в исследуемой выборке риск возникновения депрессии при наличии СНЕ был значительно ниже, чем в условиях отсутствия нарушений пищевого поведения $OR=0,57$ (95% $CI=0,49-0,83$).

Выводы

1. СНЕ среди пациентов с депрессией на фоне избыточной массы тела и ожирения встречается достоверно чаще, чем среди лиц без аффективных расстройств.

2. Риск развития нарушений пищевого поведения у больных с депрессией достоверно выше, чем у обследованных без депрессивных расстройств.

3. Исходя из результатов, полученных при определении риска возникновения депрессивных расстройств и СНЕ в опытной группе по сравнению с контрольной, можно предположить, что, согласно статистическим данным, все-таки депрессия является первичной по отношению к развитию СНЕ и, следовательно, именно депрессивные расстройства выступают достоверно значимым фактором в развитии и прогрессировании ожирения и метаболических нарушений.

4. Механизмы возникновения психологических нарушений изучены пока недостаточно. Объектом внимания в основном становится изменение пищевого поведения у больных с выраженными формами ожирения [10]. Однако необходимо учитывать, что часто нарушению пищевого поведения и дальнейшему набору массы тела способствуют имеющиеся у больного недиагностированные аффективные расстройства, которые снижают комплаентность пациентов к лечению. Таким образом, без учета психоэмоционального состояния и специфики пищевого поведения невозможно построить адекватную схему терапии ожирения и предотвратить рецидивы нарастания массы тела.

Список литературы

1. O'Reardon J.P., Peshek A., Allison K.C. Night eating syndrome. Diagnosis, epidemiology and management // *CNS Drugs*. — 2005. — Vol. 19, N 12. — P. 997–1008.
2. Kelly C. et al. Binge eating disorder and night eating syndrome in adults with type 2 diabetes // *Obesity* (Silver Spring). — 2007. — Vol. 15, N 5. — P. 1287–1293.
3. Смуглевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М.: МИА, 2007. — 432 с.
3. Smulevich A.B. Depression in somatic and mental diseases. — Moscow: MIA, 2007. — 432 p.
4. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Артериальная гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии // *Cons. Med.* — 2003. — Vol. 5, N 9. — С. 12–17.
4. Belousov Yu.B., Gurevich K.G. Systemic hypertension and obesity: principles of rational treatment // *Cons. Med.* — 2003. — Vol. 5, N 9. — P. 12–17.
5. Colles S.L., Dixon J.B., O'Brien P.E. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress // *Int. J. Obes.* — 2007. — Vol. 31, N 11. — P. 1722–1730.
6. Wurtman J.J. Diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition. — Washington: American Psychiatric Association, 1996. — P. 729–731.
7. Stunkard A. et al. Binge eating disorder and the night eating syndrome // *Int. J. Obes. Relat. Metab.* — 1996. — Vol. 20. — P. 1–6.
8. Vinai P. et al. Psychopathology and treatment of night eating syndrome: a review // *Eat Weight Disord.* — 2008. — Vol. 13, N 2. — P. 54–63.
9. Gluck M.E., Geliebter A., Satov T. Night eating syndrome is associated with depression, low self-esteem, reduced daytime hunger, and less weight loss in obese outpatients // *Obes. Res.* — 2001. — Vol. 9, N 4. — P. 264–267.
10. Calugi S. et al. Night eating syndrome in class II–III obesity: metabolic and psychopathological features // *Int. J. Obes. (Lond.)* — 2009. — Vol. 33, N 8. — P. 899–904.

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-07

Возможности 24-часового мониторингирования рН в пищеводе в диагностике и контроле эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Н.Л. Джахая, А.С. Трухманов, М.Ю. Коньков, О.А. Скланская, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин

(ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»)

Potentials of 24-hour esophageal pH monitoring in diagnostics and treatment efficacy control of gastroesophageal reflux disease

N.L. Dzhakhaya, A.S. Trukhmanov, M.Yu. Kon'kov, O.A. Sklyanskaya, A.A. Sheptulin, V.T. Ivashkin

Цель исследования. Оценить возможности суточного мониторингирования рН в пищеводе для коррекции лечения больных *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) ингибиторами секреции соляной кислоты.

Материал и методы. В исследование включено 58 пациентов с ГЭРБ (основная группа) и 18 здоровых добровольцев, составивших контрольную группу.

Результаты. Анализируя все параметры рН-метрии, было замечено, что в основном два параметра – четвертый (общее время в течение которого рН в пищеводе ниже 4) и седьмой (итоговый показатель, или параметр DeMeester) – демонстрируют стабильно устойчивое поэтапное увеличение показателей, связанное с нарастанием

Aim of investigation. To estimate potentials of 24-hour esophageal pH monitoring for antisecretory treatment adjustment in patients with *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

Material and methods. Overall 58 patients with GERD were included in original study (main group) and 18 healthy volunteers formed a control group.

Results. At evaluation of all pH-metry parameters, it has been noticed, that mostly two parameters – the fourth (total time of esophageal pH is under 4) and the seventh (cumulative, or DeMeester score) – show stable steady stage-wise increase of scores related to increase in severity of esophageal mucosa damage.

At analysis of the first pH-gramm parameter (total reflux number) it was found, that average number of episodes was highest at erosive esophagitis of I stage. At

Джахая Натия Леонтьевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: NJ4@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Коньков Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач отделения эндоскопии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Скланская Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии человека ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Ивашкин Владимир Трофимович – доктор медицинских наук, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой и директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

выраженности повреждения слизистой оболочки пищевода.

При анализе первого параметра pH-граммы (общее число рефлюксов) отмечено, что среднее количество эпизодов максимально при эрозивном эзофагите I стадии. При II стадии это количество уменьшается, но остается выше, чем при неэрозивном эзофагите, а при III и IV стадии снижается до уровня последнего. По всем показателям выявлены статистически достоверные различия между основной и контрольной группами. Различия между параметрами pH-метрии контрольной группы и нормальными показателями не были статистически достоверными.

Выводы. Внедрение в клиническую практику 24-часовой pH-метрии пищевода дает возможность осуществлять мониторинг гастроэзофагеальных рефлюксов, их характера (кислотные, щелочные), количества (меньше или больше 49 за сутки), оценить эффективность проводимой терапии, при необходимости проводить коррекцию и выбирать наиболее приемлемую схему лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, 24-часовая внутрипищеводная pH-метрия, ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — комплекс клинических симптомов (изжога, боли), возникающий в результате патологического заброса содержимого желудка в пищевод, который может сопровождаться или не сопровождаться эндоскопически определяемыми изменениями слизистой оболочки пищевода.

На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь имеет большую распространенность во всем мире. Изжога — ведущий симптом ГЭРБ — выявляется у 20–40% населения развитых стран, существенно ухудшая качество жизни больных [14, 15]. Определенные трудности возникают при лечении больных ГЭРБ. Если средние сроки рубцевания язв *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) составляют 3–4 нед, язв желудка — 4–6 нед, то длительность заживления эрозий пищевода у многих больных может достигать 8–12 нед. При этом прекращение приема лекарственных препаратов у 60–70% пациентов сопровождается быстрым (в течение первых 3 мес) развитием рецидива заболевания [12].

Существуют различные эндоскопические классификации рефлюксной болезни. Наиболее широко используется классификация M. Savary и G. Miller (1978 г.) [13], согласно которой выделяют 4 стадии эзофагита в зависимости от степени выраженности проявлений и наличия осложнений ГЭРБ:

1) линейное поражение — диффузная или очаговая гиперемия слизистой оболочки дистального отдела пищевода, отдельные не сливающиеся эрозии с желтоватым основанием и красными краями, линейные афтозные эрозии, распространяющиеся

the II stage this number decreases, but remains higher, than at non-erosive esophagitis, and at III and IV stages drops to the level of the latter. Statistically significant differences between main and control groups were revealed for all scores. Differences between pH-metry parameters of control group and normal scores were not statistically significant.

Conclusions. Introduction of 24-hour pH-metry of the esophagus in clinical practice enables monitoring of gastroesophageal refluxes, detection of their type (acidic, alkaline), number (less or higher than 49 episodes per day), estimation of treatment efficacy. When necessary it helps to carry out treatment adjustment and to choose the most acceptable mode of treatment.

Key words: gastroesophageal reflux disease, 24-hour intraesophageal pH-metry, *proton pump inhibitors* (PPI).

вверх от кардии или пищеводного отверстия диафрагмы;

2) сливное поражение — сливающиеся эрозии, но не захватывающие всю поверхность слизистой;

3) циркулярное поражение — воспалительные и эрозивные изменения сливаются и захватывают всю окружность пищевода;

4) стенозирующее поражение подобно предыдущей стадии, но имеются осложнения — сужение просвета пищевода, язвы, пищевод Баррета.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 58 пациентов с ГЭРБ (основная группа) и 18 здоровых добровольцев, составивших контрольную группу. Больные были разделены на группы: *неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (НЭРБ), эрозивный эзофагит I, II, III и IV стадий (рис. 1).

При обследовании пациентов использовались следующие методы: клинические, лабораторные, эндоскопические (визуальная оценка состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с уточнением локализации эрозий и язвенных дефектов, выраженности эзофагита по классификации Савари—Миллера, при необходимости с биопсией для морфологического исследования) [3, 4, 7]. Морфологическими критериями эзофагита считаются утолщение базального слоя эпителия, увеличение количества сосочков и клеточная инфильтрация эпителия.

В настоящее время наиболее адекватным методом исследования кислотного фактора у больных

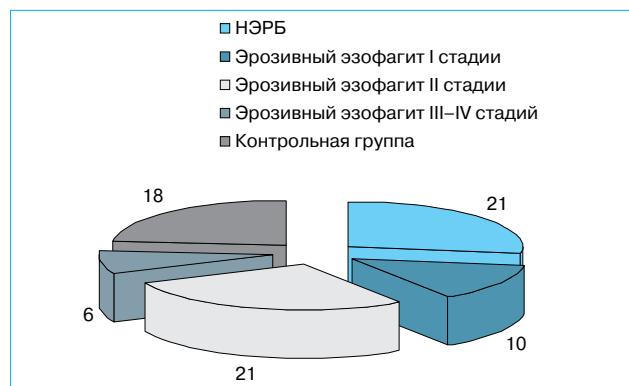


Рис. 1. Количество больных, обследованных с помощью 24-часовой рН-метрии

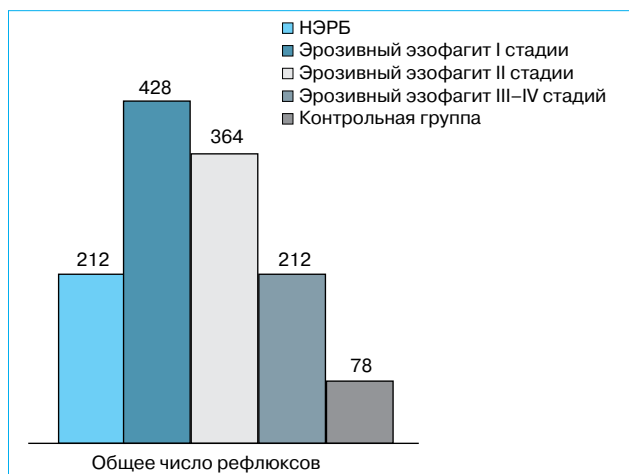


Рис. 2. Общее число рефлюксов у больных с разной степенью выраженности ГЭРБ и в контрольной группе

ГЭРБ является **суточное мониторирование внутрипищеводного рН**, которое позволяет выявить: общее время, в течение которого рН в пищеводе принимает значения менее 4 единиц; то же при вертикальном положении тела пациента; то же при горизонтальном положении тела; общее число рефлюксов за сутки; число рефлюксов продолжительностью более 5 мин; длительность наиболее продолжительного рефлюкса. Этот метод дает возможность установить наличие и оценить характер патологического рефлюкса (кислотный, щелочной), его продолжительность, взаимосвязь с клинической симптоматикой заболевания, приемом пищи, лекарственных препаратов, курением, положением тела [1, 6, 8, 9].

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе *первого* параметра рН-метрии (**общее число рефлюксов**) было отмечено (рис. 2), что среднее количество эпизодов максимально при эрозивном эзофагите I стадии. При II стадии это количество уменьшается, но остается выше, чем

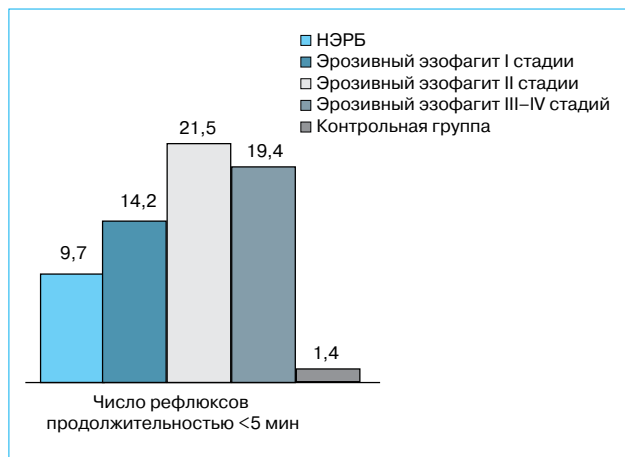


Рис. 3. Число рефлюксов продолжительностью более 5 мин у больных с разной степенью выраженности ГЭРБ и в контрольной группе

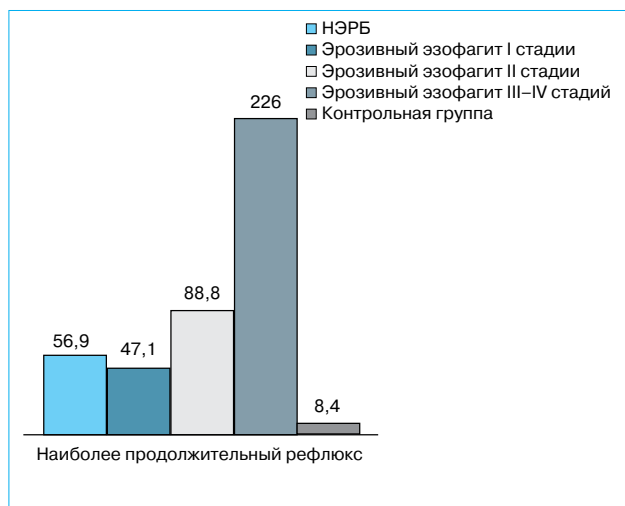


Рис. 4. Наиболее продолжительный рефлюкс у больных с разной степенью выраженности ГЭРБ и в контрольной группе

при НЭРБ, а при III и IV стадиях падает до уровня НЭРБ. Уменьшение общего количества эпизодов рефлюкса при IV стадии эзофагита у наблюдавшихся больных можно объяснить тем, что формирование стриктуры в этой стадии снижает шансы возникновения рефлюкса из-за сужения просвета пищевода в его нижней трети.

Второй параметр рН-метрии (**число рефлюксов продолжительностью более 5 мин**) также демонстрирует увеличение в связи с прогрессированием эзофагита до III–IV стадий, при которых этот показатель снижается (рис. 3).

Величина *третьего* параметра рН-метрии (**наиболее продолжительный рефлюкс**) также возрастает при выраженных стадиях заболевания (рис. 4). Видно, что в IV стадии наиболее продолжительный рефлюкс в среднем составлял 226 мин (3 ч 46 мин). При формировании стриктуры пищевода затрудняется клиренс, что значительно увеличивает время рефлюкса.

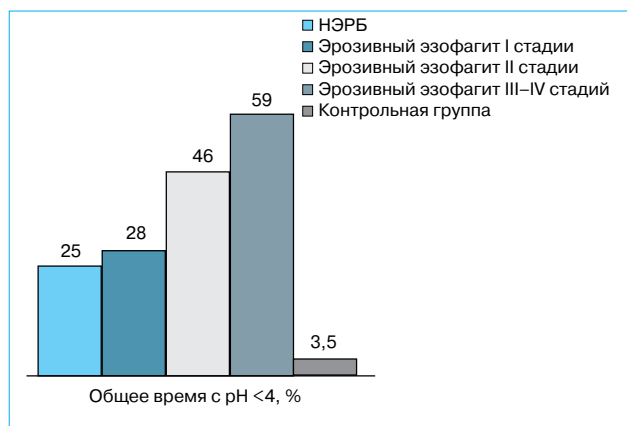


Рис. 5. Общее время с pH < 4 (%) у больных с разной степенью выраженности ГЭРБ и в контрольной группе

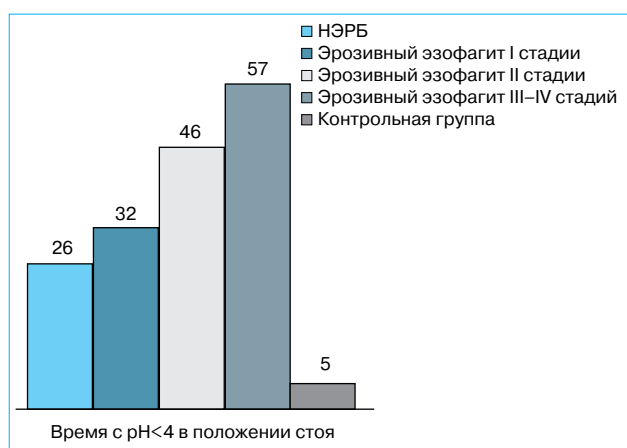


Рис. 6. Общее время с pH < 4 в положении стоя у больных с разной степенью выраженности ГЭРБ и в контрольной группе

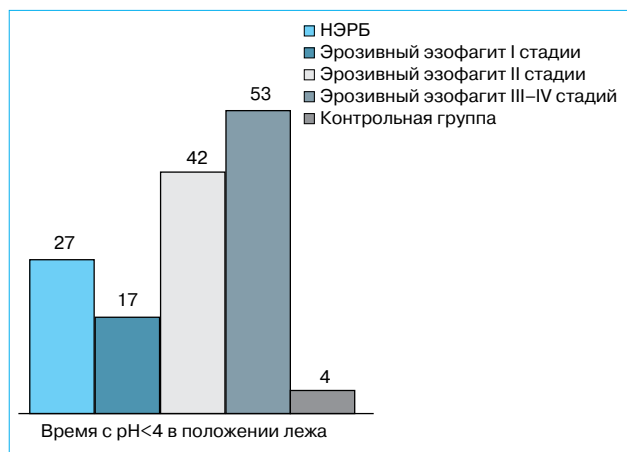


Рис. 7. Общее время с pH < 4 в положении лежа у больных с разной степенью выраженности ГЭРБ и в контрольной группе

Четвертый параметр рН-метрии (**общее время, в течение которого рН в пищеводе составляет менее 4**) демонстрирует устойчиво стабильное нарастание при более выраженной стадии эзофагита (рис. 5). Этот факт подчеркивает то, что

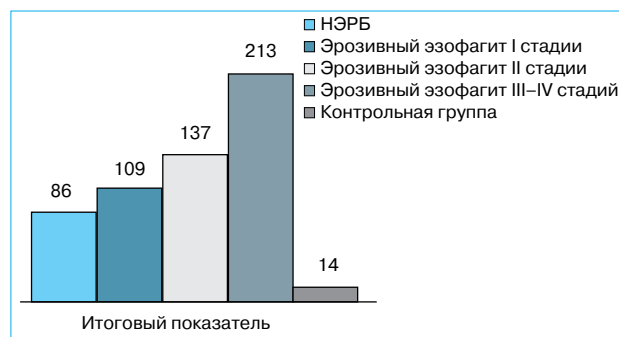


Рис. 8. Итоговый показатель у больных с разной степенью выраженности ГЭРБ и в контрольной группе

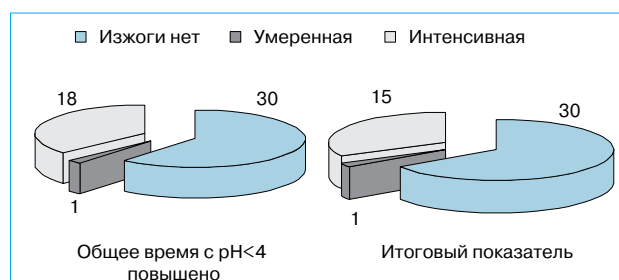


Рис. 9. Количество больных с различной выраженностью изжоги при разных параметрах рН-метрии

выраженность макроскопического поражения слизистой оболочки пищевода прямо зависит от времени, в течение которого рН снижается ниже 4.

Пятый параметр (% времени, в течение которого pH < 4 в положении стоя) также демонстрирует последовательное нарастание при более выраженных стадиях эзофагита (рис. 6).

Шестой параметр демонстрирует % времени, в течение которого рН в пищеводе ниже 4 в положении лежа, иными словами во время сна (рис. 7). Важно отметить, что ацидификация пищевода в этот период оказывает большее повреждающее действие в связи с замедлением пищеводного клиренса, а также с уменьшением выработки слюны. Из полученных результатов видно, что значения шестого параметра последовательно возрастают с увеличением стадии эзофагита.

Последний, **седьмой**, параметр рН-метрии — **итоговый показатель** демонстрирует стабильно устойчивое нарастание при увеличении степени повреждения слизистой пищевода (рис. 8).

По всем параметрам были выявлены статистически достоверные различия между основной и контрольной группами. Различия между показателями рН-метрии контрольной группы и нормальными показателями не были статистически достоверными.

Анализируя все параметры рН-метрии, становится очевидным, что в основном два из них — четвертый (общее время в течение которого рН в пищеводе ниже 4) и седьмой (итоговый показатель, или параметр DeMeester) — демонстрируют

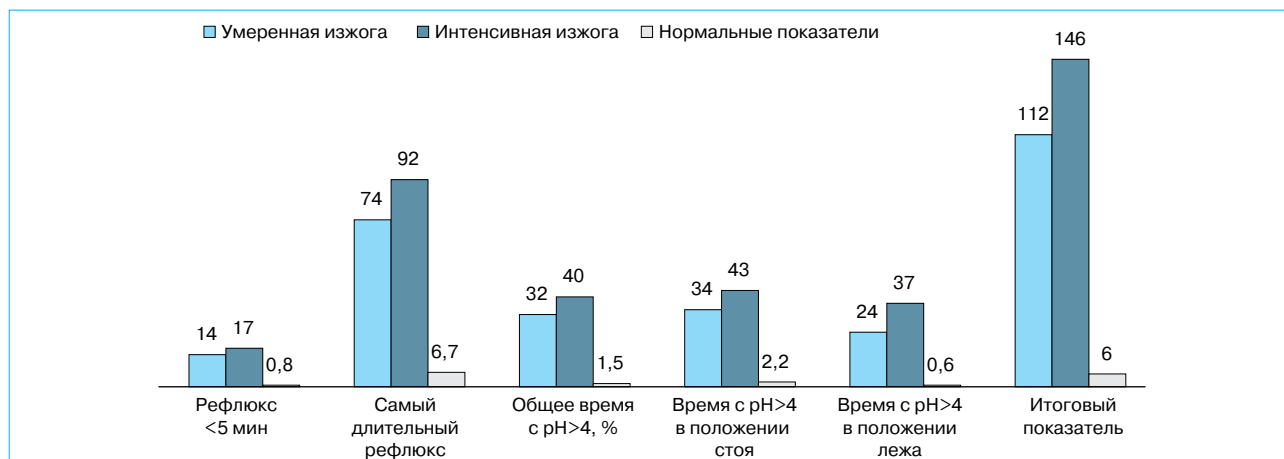


Рис. 10. Данные 24-часовой рН-метрии у больных с разной выраженностью изжоги

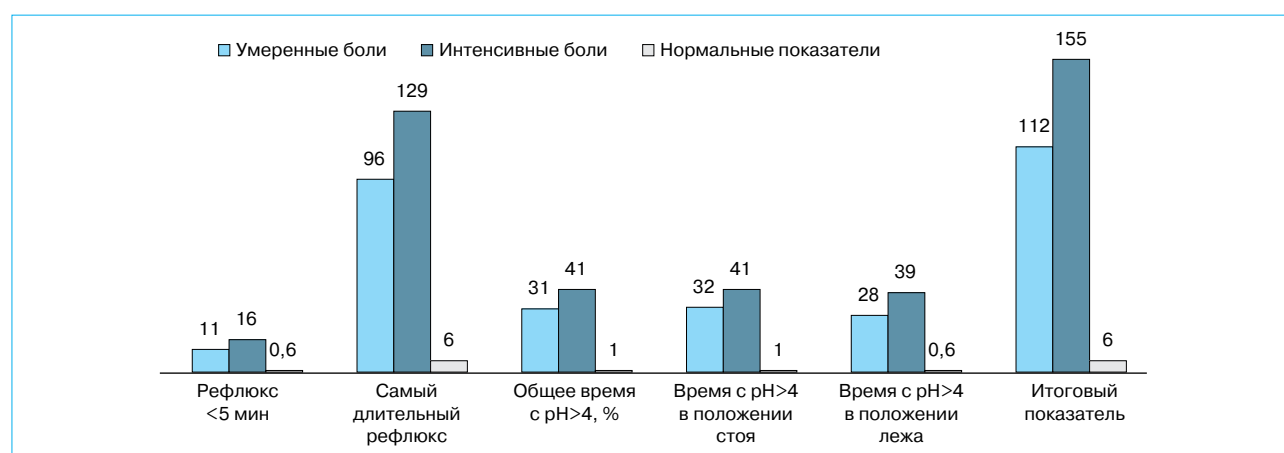


Рис. 11. Данные 24-часовой рН-метрии у больных с различной выраженностью болей за грудиной

стабильно устойчивое поэтапное увеличение показателей, связанное с нарастанием выраженности повреждения слизистой оболочки пищевода.

Суточное мониторирование рН в пищеводе позволяет не только выявить и оценить общую продолжительность периодов снижения внутрипищеводного рН ниже 4, но и установить связь этих эпизодов с возникновением симптомов заболевания. Мы проанализировали наиболее характерные жалобы, присущие больным ГЭРБ, и попытались доказать существование корреляции между наличием и степенью выраженности повреждения слизистой пищевода и параметрами рН-метрии.

Как известно, самой типичной жалобой при ГЭРБ является **изжога**. Основные параметры рН-метрии — четвертый и седьмой — были повышены у большинства больных с изжогой, причем в более значительной степени у пациентов с большей выраженностью симптома (рис. 9).

Все показатели существенно и достоверно отличались у больных с изжогой от соответствующих показателей в норме. Выявлена прямая, высокой степени достоверности корреляция между изменениями показателей рН-метрии и выраженностью изжоги (рис. 10).

Следующая жалоба пациентов — на **боли за грудиной**. Данная жалоба является не редкой у больных ГЭРБ, и метод 24-часовой рН-метрии может применяться с целью дифференциальной диагностики при болях в левой половине грудной клетки неясного происхождения. Так, сопоставляя данные рН-граммы с записями в дневнике больного, в котором он фиксирует по часам время приема пищи, время появления и исчезновения болей и т. д., можно судить о том, связаны ли имеющиеся болевые ощущения в грудной клетке с наличием в этот момент гастроэзофагеального рефлюкса [2]. Показатели рН-метрии значительно и достоверно отличались от соответствующих показателей в норме (рис. 11).

Основные параметры — четвертый и седьмой — были повышены у большинства пациентов, причем увеличение общего времени с рН <4 зависело от степени выраженности симптома. Общее время с рН <4 установлено у 10 из 12 больных при умеренных болях и у 4 из 6 при интенсивных болях. Итоговый показатель был повышен у 10 из 12 при I стадии эзофагита и у 5 из 6 при II стадии. Выявлена прямая, высокой достоверности корреляция между изменением четвертого

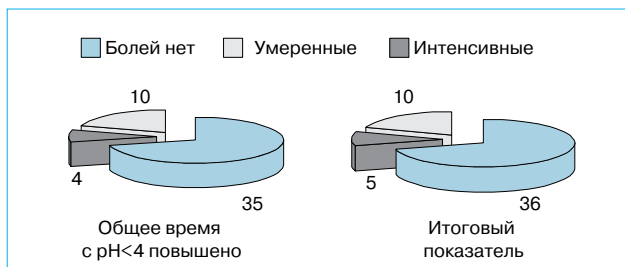


Рис. 12. Количество больных с различной выраженностью болей за грудиной в зависимости от изменений показателей рН-метрии

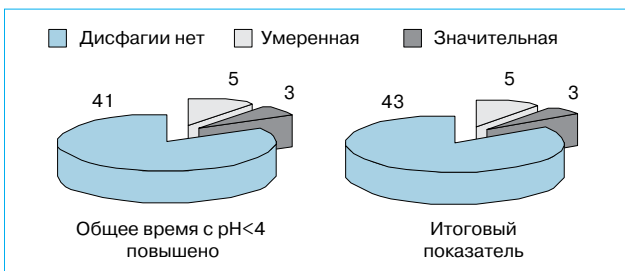


Рис. 13. Количество больных с различной выраженностью дисфагии в зависимости от изменений показателей рН-метрии



Рис. 14. Эндоскопическая картина ГЭРБ: эрозивный эзофагит

параметра и выраженностью болей за грудиной (рис. 12).

Жалобы на **дисфагию** при приеме твердой или жидкой пищи предъявляли 9 из 58 больных ГЭРБ. Основные параметры рН-метрии (четвертый и седьмой) были повышены у большинства пациентов с дисфагией, однако вне зависимости от выраженности симптома (рис. 13). Общее время с рН<4 зарегистрировано у 5 из 6 больных при I стадии и у всех больных при II стадии дисфагии. Итоговый показатель был повышен у 5 из 6 при I стадии и у всех больных при II стадии дисфагии. При проведении корреляционного анализа не выявлено достоверной прямой корреляции между изменениями показателей рН-метрии и стадией дисфагии.

Оптимальный уровень излечения при эрозивном эзофагите достигается при соблюдении прави-

ла Бэлла (N.J. Bell и соавт.) [11]. Правило Бэлла заключается в том, что при поддержании рН>4 на протяжении 18 и более часов в сутки в течение 8 нед у 80–90% больных можно рассчитывать на заживление эрозий и язв.

Приведем клинический пример применения рН-метрии пищевода для коррекции терапии у больного ГЭРБ.

В клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко поступила пациентка Л., 46 лет, с жалобами на почти постоянную в течение дня интенсивную изжогу, усиливающуюся ночью в горизонтальном положении, на ощущение прохождения пищи по пищеводу, отрыжку кислым.

Из анамнеза известно, что с 2008 г. отмечается изжога после еды. При обследовании выявлен эрозивный эзофагит. Однако пациентка самостоятельно принимала лишь антацидные препараты с некоторым положительным эффектом. Изжога со временем нарастала, появилось ощущение прохождения пищи по пищеводу, и Л. была направлена в клинику для обследования и подбора терапии.

Результаты обследования: пациентка страдает экзогенно-конституциональным ожирением (ИМТ 49); в остальном без особенностей. Лабораторные показатели в пределах нормальных значений.

Данные **эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС)**: пищевод проходим, слизистая его гиперемирована, отечна в нижней трети, видны множественные эрозии с налетами фибрина, кардия смыкается не полностью, выраженный заброс желудочного содержимого в пищевод. В желудке желчь, слизистая гиперемирована, отечна в антральном отделе, угол не изменен, привратник проходим. Луковица ДПК средних размеров, слизистая гиперемирована. Заключение: недостаточность кардии, эрозивный рефлюкс-эзофагит II стадии (рис. 14), антральный гастрит, дуоденит.

Биопсия из нижней трети пищевода: на поверхности слизистой оболочки видна эрозия, выраженный воспалительный инфильтрат, в глубине

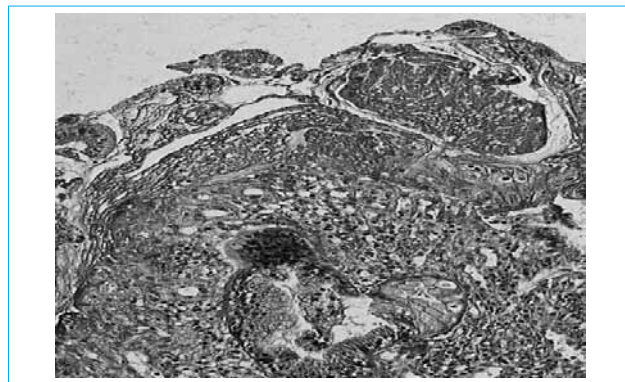


Рис. 15. Морфологические изменения при эзофагите Баррета: очаг желудочной метаплазии эпителия. Окрашка гематоксилином и эозином, ×150

Таблица 1

Основные показатели рН-метрии на фоне лечения

Показатели	Время с pH<4			Число рефлюксов		Максимальное время рефлюкса	Индекс DeMeester
	общее (%)	в положении стоя	в положении лежа	общее	>5 мин		
Норма	4,5	8,4	3,5	46,9	3,5	00:19:48	14
Получены у пациентки	29,8	21,2	48,2	83,0	20,0	00:83:20	113

Таблица 2

Основные показатели рН-метрии после лечения

Показатели	Время с pH<4			Число рефлюксов		Максимальное время рефлюкса	Индекс DeMeester
	общее (%)	в положении стоя	в положении лежа	общее	>5 мин		
Норма	4,5	8,4	3,5	46,9	3,5	00:19:48	14
Получены у пациентки	0,4	1,2	0,1	13,0	0	00:4:20	4

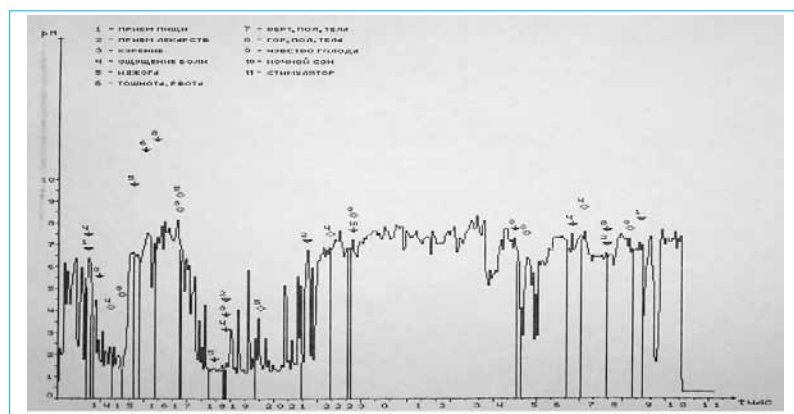


Рис. 16. pH-грамма пациентки на фоне лечения

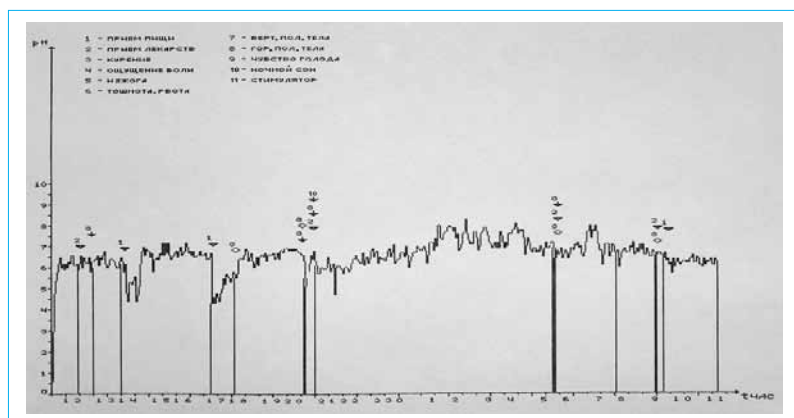


Рис. 17. pH-грамма пациентки после лечения

слизистой оболочки очаг желудочной метаплазии эпителия (рис. 15).

Назначена терапия ИПП (омепразол), прокинетики. Однако в течение 7 дней интенсивность изжоги не уменьшалась, оставался дискомфорт за грудиной во время еды.

На фоне продолжающегося лечения было проведено 24-часовое мониторирование pH в пищеводе (табл. 1).

Как видно на pH-грамме (рис. 16), у нашей пациентки число рефлюксов было более 80 (превышение в 2 раза по сравнению с нормой), общая продолжительность времени снижения pH ниже 4 составляла 30% при допустимых 5%. Показатель ДеМеестер равнялся 113.

На фоне проводимой терапии омепразолом мы не смогли достичь уровня pH в пищеводе выше 4,0 в течение 18 и более часов в сутки.

Схема лечения была пересмотрена: вместо омепразола назначен рабепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки. В результате в течение 5 дней было достигнуто уменьшение выраженности изжоги до незначительной, возникающей не каждый день, купированы одинофагия и отрыжка кислым (табл. 2).

Положительная динамика клинических симптомов сопровождалась уменьшением кислотных гастроэзофагеальных рефлюксов по данным 24-часового мониторирования pH (рис. 17). Общее количество эпизодов снизилось с 80 до 13, а общая продолжительность времени снижения pH в пищеводе ниже 4 уменьшилась до 0,4%, что значительно ниже допустимых 5%. Показатель ДеМеестер равнялся 4.

Через 4 нед лечения рабепразолом изжога была полностью купирована. Результаты контрольной ЭГДС через 8 нед: эрозии зажили, сохраняются минимальные явления эзофагита.

Преимуществом применения рабепразола в лечении больных ГЭРБ по сравнению с другими ИПП является и то, что он оказывает клинический эффект при этом заболевании в обычных терапев-

тических дозах, а не в удвоенных [4]. Первый российский опыт применения рабепразола также подтвердил его высокую эффективность [10].

Выводы

1. 24-часовое мониторирование внутрипищеводного рН позволяет адекватно оценить частоту и продолжительность забросов содержимого в пищевод в течение суток и должно рассматриваться как один из основных методов диагностики ГЭРБ.

2. У больных ГЭРБ отмечается изменение всех показателей суточного мониторирования рН в пищеводе. Повышение двух из них (общего времени, в течение которого рН в пищеводе снижается ниже 4, и итогового параметра DeMeester) в наи-

большей степени коррелирует с выраженностью эзофагита по данным эндоскопического исследования.

3. Выраженность основных клинических симптомов ГЭРБ (изжоги и болей за грудиной) может не соответствовать степени тяжести эзофагита по данным эндоскопической картины, но хорошо коррелирует с показателями суточного мониторирования рН.

4. Применение рабепразола дает отчетливый эффект в отношении клинических проявлений ГЭРБ и динамики эндоскопических изменений при всех стадиях заболевания. Этому соответствует и выраженное нормализующее влияние рабепразола на показатели суточного мониторирования в пищеводе.

Список литературы

1. Балыкина В.В. Суточный мониторинг рН в практике гастроэнтеролога // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1998. — № 2. — С. 56–57.
1. Balykina V.V. 24-hour pH monitoring in the practice of gastroenterologist // Ros. gastroenterol. zhurn. — 1998. — N 2. — P. 56–57.
2. Заин У.А., Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. и др. Значение суточного мониторирования внутрипищеводного рН в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и оценке эффективности лекарственных препаратов // Клин. мед. — 1999. — № 7. — С. 39–42.
2. Zain U.A., Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. et al. Significance of 24-hour intraesophageal pH monitoring in diagnostics of gastroesophageal reflux disease and an evaluation of drug efficacy // Klin. med. — 1999. — N 7. — P. 39–42.
3. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. — М., 2003. — 32 с.
3. Ivashkin V.T. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: the manual for doctors, heads of public health services departments and medical and prophylactic institutions. — M., 2003. — 32 p.
4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. — М.: Триада М, 2000. — С. 179–180.
4. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Diseases of the esophagus: pathological physiology, clinical presentation, diagnostics, treatment. — M.: Triada M, 2000. — P. 179–180.
5. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Эффективность нового ингибитора протонной помпы париета при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 20, № 5. — С. 47–49.
5. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Yu. Efficacy of the new proton pump inhibitor Pariet at the treatment of gastroesophageal reflux disease // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. coloproctol. — 2000. — Vol. 20, N 5. — P. 47–49.
6. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я., Чикунова Б.З. 24-часовой рН-мониторинг в оценке нарушений при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Рос. гастроэнтерол. журн. — 2001. — № 2. — С. 31–37.
6. Il'chenko A.A., Selezneva E.Ya., Chikunova B.Z. 24-hour pH-monitoring in evaluation of disorders in peptic ulcer of duodenum // Ros. gastroenterol. zhurn. — 2001. — N 2. — P. 31–37.
7. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Методические указания. — М., 2004. — С. 3–7.
7. Kalinin A.V. Gastroesophageal reflux disease: Methodical recommendations. — M., 2004. — P. 3–7.
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Достижения в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. — 2007. — № 2. — С. 49–52.
8. Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A. Advances in diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease // Farmateka. — 2007. — N 2. — P. 49–52.
9. Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифонов М.М. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред. Ф.И. Комарова. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 208 с.
9. Rapoport S.I., Lakshin A.A., Rakitin B.V., Trifonov M.M. Esophageal and gastric pH-metry at upper gastrointestinal diseases / Ed.: F.I.Komarov. — M.: Medpraktika-M, 2005. — 208 p.
10. Шептулин А.А. Париет — новый блокатор протонного насоса // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 20, № 3. — С. 12–16.
10. Sheptulin A.A. Pariet — a new proton pump inhibitor // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. coloproctol. — 2000. — Vol. 20, N 3. — P. 12–16.
11. Bell N.J., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease // Digestion. — 1992. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 59–67.
12. Cuschieri A., Buass G., Perissat J. Operative manual of endoscopic surgery. — Springer-Verlag, 1994.
13. Dent J., Jones R., Kahrilas P., Talley N. Management of gastroesophageal reflux disease in general practice // BMJ. — 2001. — Vol. 322. — P. 344–347.
14. Dimenas E., Glise H., Hallerback B. et al. Quality of life in patients with UGI symptoms // Scand. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 28. — P. 681–687.
15. Kamolz T., Granderath F., Pointner R. Laparoscopic antireflux surgery: Disease-related quality of life assessment before and after surgery in GERD patients with and without Barrett's esophagus // Surg. Endosc. — 2003. — Vol. 17. — P. 880–885.

УДК 616.33-089-036.86-072.1

Роль эндоскопических исследований в экспертно-реабилитационной диагностике больных и инвалидов с оперированным желудком

К.А. Великолуг², Ж.М. Сизова¹, Е.К. Баранская¹¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,²ФГУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы»)

The role of endoscopic investigation in expertise and rehabilitation diagnostics of patients and disabled persons after stomach surgery

K.A. Velikolug, Zh.M. Sizova, Ye.K. Baranskaya

Цель исследования. Определить роль эндоскопии в экспертно-реабилитационной диагностике больных и инвалидов с оперированным желудком.

Материал и методы. Обследовано 156 пациентов, перенесших оперативные вмешательства на желудке и двенадцатиперстной кишке (99 с диагнозом «язвенная болезнь» и 57 с диагнозом «рак желудка»). Из болезней оперированного желудка демпинг-синдром являлся основной причиной инвалидности. Из общего числа больных 52 (33,3%) имели инвалидность: II группы – 28,9%, III группы – 71,1%. Оценка функциональной активности анастомоза проводилась согласно классификации Н.С. Рудой (1996, 1997).

Результаты. При проведении эндоскопического исследования сравнительно часто наблюдалась сочетанная патология желудочно-кишечного тракта: *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ) – у 30 (19,2%) пациентов, острые эрозии культи желудка – у 45 (37,5%), воспалительные изменения в зоне анастомоза (анастомозит) – у 87 (72,5%). При морфологическом исследовании пилорическая и кишечная метаплазия выявлена у 108 (69,2%) больных, различная степень атрофии желез у 82 (52,5%), полипы в области анастомоза – у 8 (5,1%), у 2 (1,2%) диагностирован ранний рецидив рака желудка в проекции анастомоза, у 3 (1,9%) – рак культи желудка. У пациентов с оперированным желудком сохраняется высокая степень (56,7%) обсеменения

Aim of investigation. To determine the role of endoscopy in expertise and rehabilitational diagnostics of patients and disabled persons after stomach surgery.

Material and methods. Overall 156 patients after stomach and duodenum surgery were investigated (99 had «peptic ulcer» diagnosis and 57 – diagnosis of «stomach cancer»). In resected stomach diseases physical disability was mainly caused by dumping syndrome. Of all 52 patients (33,3%) had physical disability: II degree – 28,9%, III degree – 71,1%. Evaluation of anastomosis functional activity was carried out according to N.S.Rudoy classification (1996, 1997).

Results. At endoscopic investigation the combined lesions of gastro-intestinal tract were frequently observed: *gastroesophageal reflux disease* (GERD) – in 30 (19,2%) patients, acute erosions of the stomach stump – in 45 (37,5%), inflammatory changes in anastomosis region (anastomositis) – in 87 (72,5%). At morphological study pyloric and intestinal metaplasia was revealed in 108 (69,2%) patients, various degrees of glandular atrophy – in 82 (52,5%), polyps in anastomosis area – in 8 (5,1%), in 2 (1,2%) early relapse of stomach cancer anastomosis zone, in 3 (1,9%) – cancer of the stomach stump was diagnosed. In patients with operated stomach high degree (56,7%) of stomach stump mucosa contamination by *Helicobacter pylori* was preserved. According to chronometry data, functionally passive anastomosis was found in 47,3% of patients, functionally active anastomosis of the 1 degree

Великолуг Константин Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии и экспертно-реабилитационных технологий клиники ФГУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы». Контактная информация: Vel_71@mail.ru

Сизова Жанна Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Баранская Елена Константиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

слизистой оболочки культи желудка *Helicobacter pylori*. По данным хронометрии перистальтической активности анастомоза, функционально пассивный анастомоз обнаружен у 47,3% больных, функционально активный анастомоз I степени – у 25,4%, II степени – у 22,7%, III степени – у 4,6%. Авторами впервые дана новая дефиниция термина «экспертно-реабилитационная эндоскопия» и в практику медико-социальной экспертизы внедрена новая методика исследования.

Выводы. Эндоскопические исследования имеют важное значение в экспертно-реабилитационной диагностике в процессе освидетельствования пациентов для установления группы инвалидности на основе анализа трансформации биологических нарушений и определения характера, степени и причин социальной дезинтеграции больного.

Ключевые слова: оперированный желудок, инвалидность, эндоскопия, экспертно-реабилитационная диагностика.

– in 25,4%, of II degree – at 22,7%, of the III degree – at 4,6%. Authors give a new definition to the term «expertise and rehabilitational endoscopy» and the new diagnostic procedure is introduced into practice of medical and social examination for the first time.

Conclusions. Endoscopic investigations have the important value in expertise and rehabilitational diagnostics at examination of patients for establishment of physical disability degree on the basis of analysis of biological disorders transformation and assessment of type, degree and causes of social disability of the patient.

Key words: resected stomach, physical disability, endoscopy, expertise and rehabilitational diagnostics

Серьезной проблемой после хирургических вмешательств на желудке, приводящих к инвалидности, являются синдромы оперированного желудка. Функциональным расстройствам после выполненной резекции предшествуют анатомические изменения, связанные с удалением части желудка, прежде всего потеря им резервuarной функции, что приводит к новым анатомо-функциональным взаимоотношениям [1, 2].

Одними из дискуссионных остаются вопросы объективизации степени нарушений и функциональной сохранности органов и систем организма пациента, требующих обеспечения адекватной социальной адаптации и реабилитации инвалидов с болезнями системы пищеварения. Весьма актуальным является совершенствование методов, технологий экспертно-реабилитационной диагностики и методологических подходов к медико-социальной реабилитации этих лиц.

Целью исследования явилось определение роли эндоскопии в экспертно-реабилитационной диагностике больных и инвалидов с оперированным желудком.

Экспертно-реабилитационная диагностика – это основной метод медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов. Она используется для определения группы инвалидности, потребности инвалида в различных видах социальной защиты, а ее результаты учитываются при разработке индивидуальной программы реабилитации.

Рассматривая эндоскопические методы как современные технологии исследования, их можно разделить на следующие группы: **диагностические, лечебные и экспертно-реабилитационные** (см. рисунок).

Диагностическая эндоскопия позволяет реализовывать программу исследований этапов заживления анастомоза, определять тип анастомоза,

состояние «киля» культи желудка, культи двенадцатиперстной кишки (ДПК) в ранние и отдаленные сроки после операции в зависимости от первоначального заболевания, характера операции на желудке, пищеводе, двенадцатиперстной, толстой кишке, техники шва и шовного материала.

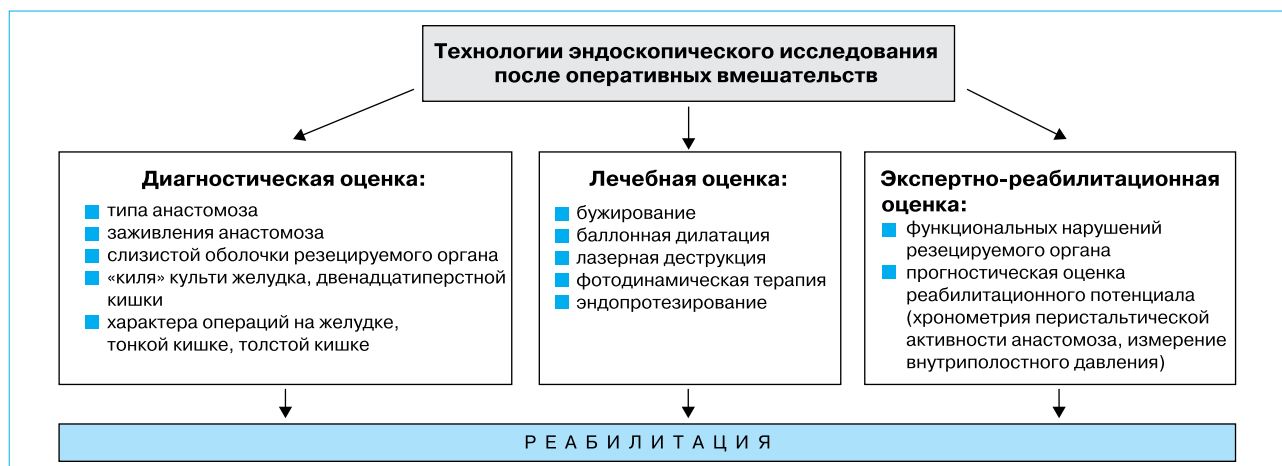
Лечебная эндоскопия подразумевает проведение лечебных манипуляций и хирургических вмешательств – эндоскопическое лечение рубцовых и опухолевых стриктур анастомозов (бужирование, баллонная дилатация, лазерная деструкция, фотодинамическая терапия, эндопротезирование и др.).

Экспертно-реабилитационная эндоскопия ставит целью прежде всего выявление функциональных нарушений резецируемого органа, прогнозную оценку реабилитационного потенциала (хронометрия перистальтической активности анастомоза, измерение внутриполостного давления) в медико-социальной экспертизе и реабилитации больных.

Для осуществления интегративного подхода и внедрения в модель медико-социальной реабилитации эндоскопического экспертно-реабилитационного исследования с целью получения прогностической оценки реабилитационного потенциала больных и инвалидов было обследовано 156 пациентов, перенесших оперативные вмешательства на желудке и ДПК, находившихся на обследовании и лечении в клинике ФГУ «ФБМСЭ» в период с 2004 по 2011 г.

Материал и методы исследования

Показаниями к оперативному лечению являлись рецидивирующее течение язвенной болезни (ЯБ) и злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Изучена воз-



Функциональная модель эндоскопических исследований в системе реабилитации больных и инвалидов после оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта.

растная структура данной категории больных: в группе от 30 до 34 лет — 1 человек, от 35 до 39 лет — 1, от 40 до 44 лет — 20, от 45 до 49 лет — 30, от 50 до 54 лет — 49, от 55 до 59 лет — 54, в группе 60 лет и старше — 1. Основной контингент — пациенты старше 50 лет. Большую часть представляли мужчины — 95 (60,9%) человек, в основном в возрасте от 55 до 59 лет (42,1%). Среди лиц женского пола наибольшей была возрастная группа от 50 до 54 лет (41,0%).

У подавляющего большинства пациентов имелись сочетанная или множественная патология разных органов и систем. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 52 (33,4%), гипертоническая болезнь — у 67 (42,9%), церебральный атеросклероз — у 23 (14,7%), хронический бронхит — у 29 (18,5%), эмфизема легких — у 20 (12,8%), пневмосклероз — у 35 (22,4%), распространенный остеохондроз позвоночника — у 35 (22,4%), хронический рецидивирующий панкреатит — у 32 (20,5%), хронический холецистит — у 29 (18,6%) пациентов.

Изучение анамнеза больных и инвалидов, которые были подвергнуты оперативному лечению, позволило по началу появления первой клинической симптоматики установить давность язвенной болезни желудка и ДПК. По длительности ее течения пациенты были разделены на 4 группы: от 1 года до 3 лет — 23, от 3 до 5 лет — 48, от 5 до 10 лет — 16, более 10 лет — 12.

У 63,5% больных и инвалидов причинами оперативных вмешательств явились следующие осложнения ЯБ желудка и ДПК: у 86 — острые желудочно-кишечные кровотечения, у 10 — перфорация язвы, у 1 — пенетрация язвы, у 2 — стеноз выходного отдела желудка. Из этого числа пациентов ($n=99$) резекция желудка по Бильрот I выполнена у 59, по Бильрот II в модификации Гофмейстера—Финстерера — у 35, в модификации Бальфура — у 3, ушивание язвы, пилоропластика по Микуличу — у 1, атипичная резекция желудка — у 1.

Показаниями к операции у 36,5% больных и инвалидов были злокачественные новообразования ЖКТ. Из 56 человек с диагнозом «рак желудка» у 36 была выполнена гастрэктомия, у 18 — субтотальная дистальная резекция желудка, у 2 — субтотальная проксимальная резекция. Панкреатогастродуоденальная резекция выполнена 1 больному с диагнозом «злокачественный карциноид луковицы двенадцатиперстной кишки».

Синдром диспепсии часто возникает после операций на желудке. Из 156 обследованных пациентов боль в эпигастриальной области была отмечена у 118 (75,6%), чувство переполнения — у 90 (57,6%), тошнота — у 58 (37,1%), чувство быстрого насыщения — у 12 (7,6%), чувство жжения в эпигастрии — у 95 (60,8%).

У 30 (19,2%) больных имелся выраженный дефицит массы тела (индекс массы тела меньше 20).

Пострезекционная анемия легкой и средней степени тяжести диагностирована у 36 (23,1%) пациентов.

Из болезней оперированного желудка демпинг-синдром являлся основной причиной инвалидности. Инвалидов I группы в исследовании не было, инвалидов II группы было 28,9%, III группы — 71,1%.

Демпинг-синдром наблюдался у 52 из 156 обследованных: симпат-адреналовый тип демпинг-криза — у 9 (17,3%), ваготонический — у 21 (40,4%), смешанный тип — у 22 (42,3%). Наиболее частыми симптомами при симпат-адреналовом типе демпинг-криза были бледность кожных покровов (100%), возбуждение (88,9%), тремор, сухость во рту (55,6%). При ваготоническом типе чаще отмечались повышенная саливация и потоотделение (85,7%), снижение артериального давления и брадикардия (76,2%).

Легкая степень демпинг-реакции наблюдалась у 33 (63,5%) инвалидов, средняя степень — у 19 (36,5%).

При анализе медицинских карт стационарных больных и инвалидов с оперированным желудком

большое значение придавалось соблюдению диеты: предусматривались гипонатриевая диета с высоким содержанием белков, нормальным содержанием сложных и резким ограничением легкоусвояемых углеводов, нормальным содержанием жиров; дробное питание (5–6 раз в день) с исключением молочных продуктов, острых, жирных, жареных блюд. При синдроме диспепсии наиболее часто применялись антациды (альмагель, маалокс, фосфалюгель), алгинаты (топалкан), прокинетики (мотилиум). При гастрите культи желудка, ассоциированном с *Helicobacter pylori*, проводилась эрадикационная терапия ингибиторами протонной помпы (омез, ланзоптол, париет, некسيوم) в комбинации с антибиотиками. При выявлении панкреатической недостаточности назначались ферментные препараты (мезим-форте, микразим, креон и др.).

Для проведения эндоскопического исследования использовались видеоэндоскопические системы компании «OLYMPUS» (Япония) — EVIS EXERA I и EVIS EXERA II с функциями структурной детализации изображения и воспроизведения изображения в узком диапазоне световых волн — NBI (*Narrow Band Imaging*). С целью раннего выявления патологии ЖКТ проводилась магнификационная эндоскопическая диагностика, обеспечивающая 115-кратное оптическое увеличение, — хромоэндоскопия. Для объективной динамической оценки функции анастомоза применялся видеоэндоскопический метод с использованием телевидеосистемы, что позволяло объективно оценивать состояние пищевода, культи желудка, функции эзофагоэюноанастомоза, эзофагогастроанастомоза, гастродуоденоанастомоза, двенадцатиперстной кишки.

Осуществлялось динамическое эндоскопическое исследование с хронометрией перистальтической активности гастродуоденоанастомоза. Функционально активный анастомоз характеризовался следующими критериями: I степени — 1 сокращение в минуту, II степени — 2–3 сокращения, III степени — 4–5 сокращений. Функционально пассивный тип характеризовался отсутствием перистальтики анастомоза за контрольный промежуток времени (1 мин).

Забор материала для морфологического исследования после гастрэктомии производили из нижней трети пищевода и зоны эзофагоэюноанастомоза, после дистальной резекции желудка — из тела его культи и зоны гастродуоденоанастомоза, после проксимальной резекции — из нижней трети пищевода, зоны эзофагогастроанастомоза и культи желудка.

Обсемененность *Helicobacter pylori* определяли с помощью гистологического метода, основанного на обнаружении бактерии в препаратах слизистой оболочки, взятых вблизи анастомоза (2–3 см), при окраске их по Романовскому–Гимзе и с применением ХЕЛПИЛ-теста, основанного на выявлении уреазной активности в биоптате слизистой желудка.

При осмотре пищевода проявления *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) оценивали по классификации, принятой на X Всемирном съезде гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994). Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складок слизистой оболочки, определялось как степень А, более 5 мм — как степень В, распространяющееся на 2 и более складки — как степень С, распространяющееся на 75% и более окружности пищевода — как степень D.

При осмотре культи желудка оценивались его содержимое, форма и размеры культи, тонус, состояние слизистой оболочки.

Выраженность степени анастомозита определяли согласно классификации Н.С. Рудой [3, 4]. При анастомозите 0 степени анастомоз сомкнут, раскрывается при инсуффляции воздухом, складки слизистой в области анастомоза незначительно отечны, гиперемированы, дефектов слизистой нет. При анастомозите I степени складки слизистой в области анастомоза отечны и гиперемированы, имеется единичная поверхностная эрозия с налетом фибрина размером не более 1 см, анастомоз сомкнут, свободно проходим для аппарата, в просвете умеренное количество секреторного содержимого с примесью желчи. Анастомозит II степени характеризуется резко утолщенными складками, эрозией слизистой в зоне анастомоза более 1 см, при проведении эндоскопа слизистая анастомоза контактно кровоточит, в культе желудка большое количество содержимого с примесью желчи.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе эндоскопического исследования сравнительно часто обнаруживалась сочетанная патология желудочно-кишечного тракта. При осмотре пищевода ГЭРБ диагностирована у 30 (19,2%) пациентов. Согласно Лос-Анджелесской классификации, рефлюкс-эзофагит степени А был у 15 (50,0%) больных, степени В — у 11 (36,7%), циркулярное поражение всех стенок пищевода (степень D) — у 4 (13,3%). Функциональная недостаточность кардии отмечалась у 11 (7,0%), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы — у 5 (3,2%).

Складки слизистой культи желудка во всех случаях были продольные, высокие. Визуально картина поверхностного гастрита культи имела место у 20 (16,7%) больных, атрофия ее слизистой оболочки — у 52 (43,3%), картина смешанного гастрита — у 48 (40,0%). Острые эрозии культи желудка выявлены у 45 (37,5%). Заброс желчи в культю наблюдался в 71,7% случаев. Воспалительные изменения в зоне анастомоза (анастомозит) регистрировались у 87 (72,5%) пациентов: анастомозит 0 степени — в 94,2% случаев, анастомозит I степени — в 5,8%.

По сведениям отечественных авторов, существует зависимость развития демпинг-синдрома от функциональной активности анастомоза: с увеличением ширины гастродуоденоанастомоза в стадии релаксации отмечена тенденция к увеличению частоты осложнения. Одним из важных показателей функциональной активности гастродуоденоанастомоза является присутствие дуоденогастрального рефлюкса, наличие которого во всех случаях сочетается со среднетяжелым течением демпинг-синдрома [5].

При хронометрии перистальтической активности анастомоза функционально пассивный анастомоз был выявлен у 52 (47,3%) пациентов, функционально активный анастомоз I степени — у 28 (25,4%), II степени — у 25 (22,7%), III степени — у 5 (4,6%). Во время эндоскопического исследования у 7 больных наблюдался синдром приводящей петли, при этом выявлены ее расширение, выраженный заброс кишечного содержимого из приводящей петли в культю желудка.

Необходимо отметить, что из 33 обследованных с легкой степенью демпинг-реакции функционально пассивный анастомоз наблюдался в 21,2% случаев, функционально активный анастомоз I степени — в 78,8%. У всех инвалидов со средней степенью демпинг-реакции диагностирован функционально пассивный анастомоз.

По данным морфологического исследования у 82 (52,5%) больных определена та или иная степень атрофии желез, у 108 (69,2%) — пилорическая и кишечная метаплазия. Острые катаральные явления (капилляростаз, отек в *lamina propria*, диффузная лимфо- и плазмочитарная инфильтрация) имели место у 120 (76,9%) пациентов. Дисплазия I степени отмечалась у 9 (5,7%), II степени — у 4 (2,5%). Полипы в области анастомоза обнаружены у 8 (5,1%) больных. У 2 (1,2%) в проекции анастомоза диагностирован ранний рецидив рака желудка. Рак культи желудка выявлен у 3 (1,9%) пациентов.

Диагностика геликобактериоза основывалась на данных гистологического исследования и ХЕЛПИЛ-теста. При гистологическом исследовании *H. pylori* найдена у 68 (56,7%) из 120 оперированных больных. При этом высокая степень обсеменения слизистой оболочки (+++) была в 20% случаев, средняя степень (++) — в 57,5%, слабая степень (+) — в 22,5%. По результатам ХЕЛПИЛ-теста *H. pylori* обнаружена у 63 (52,5%) пациентов: высокая степень уреазной активности (++) имела место в 24,3% случаев, средняя степень (+) — в 75,7%.

Выводы

1. У больных, перенесших оперативные вмешательства на желудке и двенадцатиперстной кишке, вследствие потери резервуарной функции отмечается высокая частота не только органических, но и функциональных нарушений.

2. Метод динамического эндоскопического исследования показан лицам, перенесшим резекцию желудка по поводу гастродуоденальных язв, злокачественных новообразований. Этот метод в разные сроки после операции позволяет своевременно диагностировать степень воспалительных изменений слизистой оболочки культи желудка и на этом основании проводить соответствующие лечебные мероприятия и корректировать режим питания.

3. Больных с функционально пассивными анастомозами целесообразно относить к группе риска по возникновению патологических изменений в слизистой оболочке оперированного желудка.

4. Эндоскопические исследования имеют важное значение в экспертно-реабилитационной диагностике в процессе освидетельствования пациентов для установления группы инвалидности на основе анализа трансформации биологических нарушений и определения характера, степени и причин социальной дезинтеграции больного.

Список литературы

1. Аскерханов Г.Р., Загиров У.З., Гаджиев А.С. Болезни оперированного желудка. — М.: Медпрактика, 1999. — 152 с.
1. Askerkhanov G.R., Zagirov U.Z., Gadzhiev A.S. Diseases of resected stomach. — M.: Medpraktika, 1999. — 152 p.
2. Жерлов Г.К., Кошель А.П., Клоков С.С. Оперированный желудок: анатомия и функция по данным инструментальных методов исследования. — Новосибирск: Наука, 2002. — 240 с.
2. Zherlov G.K., Koshel A.P., Klokov S.S. The operated stomach: anatomy and function on data of instrumental studies. — Novosibirsk: Science, 2002. — 240 p.
3. Рудая Н.С., Зыков Д.В., Радзивил Т.Т. Клинико-эндоскопическая оценка функции анастомозов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта: Материалы науч. конф. «Внедрение новейших технологий в здравоохранение Сибири». — Новокузнецк, 1996. — С. 31–32.
3. Rudaya N.S., Zykov D.V., Radzivil T.T. Clinical and endoscopic evaluation of the function of upper gastrointestinal tract anastomoses: Data of scientific conference «Introduction to the novel technologies in public health services of Siberia». — Novokuznetsk, 1996. — P. 31–32.
4. Рудая Н.С., Жерлов Г.К., Зыков Д.В., Кейян С.В. Эндовидеоскопические критерии функциональной состоятельности гастродуоденоанастомоза: Материалы 5-й науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы гастроэнтерологии» // Сибирский журн. гастроэнтерол. гепатол. — 1997. — Т. 1, № 5. — С. 216.
4. Rudaya N.S., Zherlov G.K., Zykov D.V., Keyan S.V. Endovideoscopy criteria of the functional patency of gastroduodenal anastomosis: Data of the 5-th scientific and practical conference «Actual issues in gastroenterology» // Sibirsky zhurn. gastroenterol. hepatol. — 1997. — Vol. 1, N 5. — P. 216.
5. Сажин В.П., Наумов И.А., Сажин А.В. Демпинг-синдром после резекции желудка. — Тула, 2005. — 117 с.
5. Sazhin V.P., Naumov I.A., Sazhin A.V. Dumping syndrome after resection of the stomach. — Tula, 2005. — 117 p.

УДК [616.36-002.12:578.891]-036.12-085

Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С

В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.А. Морозова, Е.О. Люсина
(ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ)

Modern modes of chronic hepatitis C treatment

V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, M.A. Morozova, Ye.O. Lyusina

Цель обзора. Осветить современные схемы лечения хронического гепатита С.

Основные положения. На сегодняшний день общепризнанным «золотым стандартом» лечения хронической HCV-инфекции остается комбинированная противовирусная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином. В последнее время принципы противовирусного лечения серьезно пересматриваются, что неизбежно ведет к усложнению терапевтических схем. Так, сегодня признана целесообразной модификация схемы терапии в зависимости от вирусологического ответа.

В ближайшей перспективе станет возможным добавление к стандартной комбинированной схеме лечения третьего препарата – ингибитора протеазы. Опубликованные результаты масштабных исследований свидетельствуют о значительно более высокой эффективности тройной терапевтической схемы у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С, что открывает новые широкие перспективы в лечении больных данной группы.

Заключение. В последнее время становится все более актуальным индивидуальный подход к лечению пациентов с хронической HCV-инфекцией.

The aim of review. To highlight up-to-date modes of chronic hepatitis C treatment.

Original positions. Nowadays conventional «gold standard» treatment of chronic HCV-infection is antiviral therapy by pegylated interferon and ribavirin combination. Recently principles of antiviral treatment were seriously reconsidered, that inevitably leads to sophistication of therapeutic algorithms. So, modification of treatment mode according to virologic response is rational today.

In near-term prospect addition of the third agent — protease inhibitor to the standard combination treatment mode will become possible soon. Published results of large investigations prove significantly higher efficacy of triple therapeutic mode in patients with the 1-st hepatitis C virus genotype, that opens new wide perspectives in treatment of these patients.

Conclusion. Recently individual approach to treatment of patients with chronic HCV-infection becomes more actual. In particular, the algorithm of therapeutic mode modification according to virologic response to treatment at the specific patient is developed. In some cases it enables reduction of treatment terms, decrease of cost and increase of patient's compliance. Moreover, in the close perspective new antiviral agents -

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава.

Контактная информация: v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

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

Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

Морозова Мария Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация: morozova-maria@mail.ru

В частности, разработан алгоритм модификации терапевтической схемы в зависимости от вирусологического ответа на лечение у конкретного больного. В ряде случаев это дает возможность сократить сроки терапии, снизить ее стоимость и повысить приверженность пациента к лечению. Кроме того, в ближайшей перспективе ожидается появление на рынке новых противовирусных агентов – ингибиторов протеазы, которые позволят повысить эффективность противовирусного лечения у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С.

Ключевые слова: гепатит С, противовирусная терапия, вирусологический ответ, ингибиторы протеазы, телапревир, боцепревир.

protease inhibitors will appear at the market, that allows to increase antiviral treatment efficacy in patients with the 1-st hepatitis C virus genotype.

Key words: hepatitis C, antiviral therapy, virologic response, protease inhibitors, telaprevir, boceprevir.

Сегодня общепризнанным «золотым стандартом» лечения хронической HCV-инфекции служит комбинированная *противовирусная терапия* (ПВТ) пегилированным интерфероном и рибавирином [7].

На данный момент присутствующие на рынке пегилированные интерфероны представлены пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и $\alpha 2b$. Большинство проведенных исследований показали их сравнимую эффективность [14]. Фармакокинетика указанных препаратов различается, что диктует необходимость применения разных режимов дозирования. При этом схемы терапии также различаются в зависимости от генотипа вируса и наличия у пациента факторов, снижающих эффективность лечения [5, 8, 13, 19].

Основной целью противовирусной терапии *хронического гепатита С* (ХГС) служит элиминация вируса. Положительным результатом лечения считается достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО), являющегося основной мерой профилактики прогрессирования заболевания печени, предупреждения развития цирроза и его осложнений, в том числе *гепатоцеллюлярного рака* (ГЦР) [7].

У большинства пациентов вероятность УВО можно прогнозировать. К предикторам последнего относятся: не 1-й генотип вируса, менее выраженная стадия фиброза, низкая вирусная нагрузка на момент начала терапии, правильные дозы противовирусных препаратов и необходимый по длительности курс лечения. Со стороны пациента определяющими факторами УВО служат: нормальные показатели *индекса массы тела* (ИМТ), отсутствие инсулиновой резистентности и других сопутствующих заболеваний, женский пол и т. д. [11].

В последние годы появилось много публикаций, показавших, что полиморфизм гена, кодирующего интерлейкин 28 (ИЛ28), ассоциируется с УВО на лечение пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином. ИЛ28 (интерферон

лямбда) принимает участие в адаптивном иммунном ответе человека, аллель «СС» в сравнении с аллелями «СТ» или «ТТ» ИЛ28 достоверно увеличивает частоту УВО у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С, а также ассоциируется со спонтанным клиренсом инфекции.

Необходимо отметить, что показания к проведению противовирусного лечения больных ХГС в настоящее время вполне четко определены. Все пациенты с ХГС, желающие лечиться и ранее не получавшие противовирусной терапии, при отсутствии противопоказаний и вне зависимости от «биохимической активности» заболевания, в первую очередь от уровня *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), должны считаться кандидатами для ее проведения. При этом сроки начала лечения устанавливаются с учетом стадии заболевания:

- больным с выраженным фиброзом (METAVIR F3–F4) показано срочное начало противовирусной терапии;

- у пациентов с умеренным фиброзом (METAVIR F2) начинать лечение крайне желательно;

- решение о лечении пациентов с более легкими стадиями заболевания, особенно длительно инфицированных, принимается на основании анализа предполагаемого риска и ожидаемой пользы от проведения терапии; должны учитываться также перспективы разработки и скорого появления на рынке новых лекарственных препаратов, ожидаемая продолжительность жизни пациента [8].

Режим дозирования и длительность ПВТ определяются прежде всего генотипом вируса. Признано, что стандартный курс для пациентов с генотипом 1 должен составлять 48 нед, для пациентов с генотипами 2 и 3 – 24 нед. В процессе терапии исследуется уровень HCV RNA в сыворотке крови и оценивается вирусологический ответ, что лежит в основе решения вопроса о продолжительности лечения, которая может быть либо сокращена, либо, напротив, – удлинена. Такая тактика получила название Response Guide Therapy, что

может быть переведено как «терапия согласно вирусологическому ответу» [8]. Для того чтобы легко оперировать этой тактикой, необходимо напомнить основные определения, которые применяются для описания динамики вирусной нагрузки в процессе противовирусного лечения.

Быстрый вирусологический ответ — отрицательный тест на HCV RNA в сыворотке крови, выполненный с помощью чувствительных методов (нижний предел обнаружения <50 МЕ/мл) на 4-й неделе терапии, сохраняющийся до окончания лечения.

Ранний вирусологический ответ — отрицательный тест на HCV RNA в сыворотке крови, выполненный с помощью чувствительных методов (нижний предел обнаружения <50 МЕ/мл) на 12-й неделе терапии, сохраняющийся до окончания лечения.

Медленный вирусологический ответ — снижение уровня HCV RNA в сыворотке крови на $2 \log_{10}$ (в 100 раз) ниже исходного уровня на 12-й неделе терапии, но отрицательный тест на HCV RNA через 24 нед лечения, сохраняющийся до окончания терапии.

Отсутствие ответа на лечение (NullResponse) — на 12-й неделе терапии уровень HCV RNA снизился менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл (менее чем в 100 раз) от исходного.

Частичный ответ — уровень HCV RNA снизился более чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл от исходного на 12-й неделе лечения, но HCV RNA определяется на 12-й и 24-й неделе терапии.

Вирусологический прорыв — повторное появление HCV RNA в сыворотке крови после достижения вирусологического ответа в любое время в процессе ПВТ.

Рецидив заболевания — появление HCV RNA в сыворотке крови после окончания успешного курса терапии (достижение неопределяемого уровня HCV RNA на момент окончания лечения).

Устойчивый вирусологический ответ — неопределяемый уровень HCV RNA в сыворотке крови через 24 нед после прекращения терапии.

По результатам большого количества крупных исследований признано, что при применении стандартной схемы лечения (пегилированный интерферон $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$ в сочетании с рибавирином) среди пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С частота УВО составляет около 40–54% в течение 48 нед; пациенты со 2-м и 3-м генотипами достигают УВО в 65–82% случаев при длительности лечения 24 нед [4, 8]. Режим дозирования препаратов следующий.

- **Генотипы 1 и 4–6.** Пегилированный интерферон $\alpha 2a$ в дозе 180 мкг/нед или $\alpha 2b$ в дозе 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином 15 мг/кг/сут [8].

- **Генотипы 2 и 3.** Пегилированный интерферон $\alpha 2a$ в дозе 180 мкг/нед или $\alpha 2b$ в дозе

1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином 800 мг/сут (при ИМТ < 25 кг/м²) и 15 мг/кг/сут (при ИМТ > 25 кг/м²). Пациенты, у которых имеются факторы, снижающие прогнозируемую эффективность лечения (инсулинорезистентность, метаболический синдром, тяжелый фиброз, цирроз, пожилые и т. д.) получают рибавирин в дозе 15 мг/кг/сут [8].

В соответствии с современными рекомендациями по ведению и лечению больных ХГС с использованием принципов «терапии согласно вирусологическому ответу» длительность стандартного лечения может быть изменена следующим образом.

Для пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С в случае регистрации быстрого вирусологического ответа (отсутствие HCV RNA через 4 нед противовирусной терапии) и исходно низкой вирусной нагрузки ($\leq 400\,000$ – $800\,000$ МЕ/мл) продолжительность лечения может быть сокращена до 24 нед. Если у больного имеются факторы, снижающие прогнозируемую эффективность лечения (например, выраженный фиброз, инсулинорезистентность и др.), сроки терапии сокращать не рекомендуется [8].

При достижении пациентами с 1-м генотипом вируса гепатита С раннего вирусологического ответа (HCV RNA определялась после 4-й недели терапии и не определяется после 12-й недели) длительность лечения должна составлять 48 нед вне зависимости от уровня вирусной нагрузки. В случае медленного вирусологического ответа (на 12-й неделе лечения регистрируется HCV RNA в количестве более чем на $2 \log_{10}$ ниже исходного уровня и HCV RNA не определяется на 24-й неделе) лечение может быть продлено до 72 нед в целях снижения риска рецидива заболевания (табл. 1) [8].

Для пациентов со 2-м и 3-м генотипами вируса гепатита С в случае быстрого вирусологического ответа и исходно низкой вирусной нагрузки (<400 000–800 000 МЕ/мл) возможно сокращение длительности курса лечения до 12–16 нед. При наличии негативных прогностических факторов (выраженный фиброз или цирроз, метаболический синдром, инсулинорезистентность, жировая дистрофия печени и т. д.) сокращать сроки терапии нецелесообразно ввиду высокой вероятности рецидива заболевания [8].

Если у пациентов наблюдается ранний вирусологический ответ, длительность лечения должна составлять 48 нед независимо от уровня вирусной нагрузки. Когда регистрируется медленный вирусологический ответ, оно может быть продлено до 72 нед в целях снижения риска рецидива заболевания (табл. 2) [7].

Противовирусное лечение прекращается в том случае, если у пациента после 12 нед терапии определяется HCV RNA и ее уровень снизился

Таблица 1

Модификация схемы лечения больных хроническим гепатитом С (генотипы 1 и 4)
согласно вирусологическому ответу

Вирусологический ответ	Исходный уровень вирусной нагрузки	Наличие факторов, снижающих эффективность лечения	Длительность лечения, нед
Быстрый	Высокая	Есть	48
		Нет	48
	Низкая	Есть	48
		Нет	24
Ранний	Высокая	Есть	48
		Нет	
	Низкая	Есть	
		Нет	
Медленный	Высокая	Есть	72
		Нет	
	Низкая	Есть	
		Нет	
Частичный/Нет ответа	Прекращение терапии		

Таблица 2

Модификация схемы лечения больных хроническим гепатитом С (генотипы 2 и 3)
согласно вирусологическому ответу

Вирусологический ответ	Исходный уровень вирусной нагрузки	Наличие факторов, снижающих эффективность лечения	Длительность лечения, нед
Быстрый	Высокая	Есть	24
		Нет	24
	Низкая	Есть	24
		Нет	12–16
Ранний	Высокая	Есть	48
		Нет	
	Низкая	Есть	
		Нет	
Медленный	Высокая	Есть	72
		Нет	72
	Низкая	Есть	48
		Нет	48
Частичный/Нет ответа	Прекращение терапии		

менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл (отсутствие ответа на лечение — Null Response). У таких больных вероятность достижения УВО по окончании стандартного курса терапии составляет менее 2% [3, 4, 6]. Лечение также следует прекратить в связи с минимальной вероятностью достижения УВО (1–3%) у пациентов с определяемым уровнем HCV RNA на 24-й неделе (≥ 50 МЕ/мл) [7].

Таким образом, следует еще раз обратить внимание на новые рекомендации по продолжительности противовирусной терапии, которые

были приняты в 2011 г. и которые опираются на исходный уровень вирусной нагрузки и тип вирусологического ответа. Для пациентов с генотипом 1 курс противовирусного лечения может быть сокращен до 24 нед либо удлинен до 72 нед; для пациентов с генотипами 2 и 3 он может быть удлинен до 48 и даже до 72 нед. Ранее принятый 24-недельный курс терапии для больных с генотипами 2 и 3 возможен только в случае исходно низкой вирусной нагрузки и достижения пациентом быстрого вирусоло-

гического ответа. Особое внимание следует обратить на то, что исследование уровня HCV RNA должно проводиться только высокочувствительными методами (порог определения менее 50 МЕ/мл).

В настоящее время четко определены показания для изменения дозы препаратов и прекращения лечения вследствие ожидаемых побочных действий. Так, снижение дозы пегилированного интерферона необходимо в случае развития следующих побочных эффектов:

- депрессия;
- уменьшение абсолютного числа нейтрофилов ниже 750/мм³;
- снижение уровня тромбоцитов менее 50 000/мм³.

Дозу пегилированного интерферона рекомендуется снижать ступенчато: для пегилированного интерферона $\alpha 2a$ 180 мкг/нед — 135 мкг/нед — 90 мкг/нед, для пегилированного интерферона $\alpha 2b$ 1,5 мг/кг/нед — 1,0 мг/кг/нед — 0,5 мг/кг/нед. Отмена пегилированного интерферона целесообразна при развитии тяжелой депрессии, уменьшении абсолютного числа нейтрофилов ниже 500/мм³, снижении уровня тромбоцитов менее 25 000/мм³. В последующем лечение может быть возобновлено с применением более низкой дозы пегилированного интерферона в случае увеличения числа нейтрофилов и тромбоцитов.

Уменьшение дозы рибавирина (на 200 мг за один прием) необходимо при снижении уровня гемоглобина менее 100 г/л. Прекратить прием рибавирина следует при падении содержания гемоглобина до 85 г/л и ниже.

В качестве альтернативной лечебной тактики для сохранения дозы противовирусных препаратов могут быть использованы факторы роста.

Новые направления в лечении больных хроническим гепатитом С

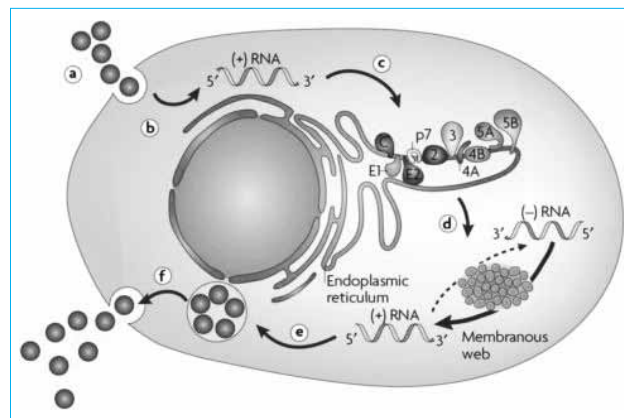
В последнее время принципы противовирусного лечения серьезно пересматриваются, поскольку стандартная противовирусная терапия не решает в полной мере поставленной задачи — достижения УВО. В основном это касается пациентов с 1-м генотипом — только у половины из них лечение оказывается успешным. Проведение повторного курса терапии таким больным теми же препаратами нецелесообразно, так как УВО у них достигается не более чем в 10–15% случаев. У пациентов с 1-м генотипом и рецидивом заболевания вероятность достижения УВО при повторном курсе лечения составляет 30–40% [8]. Решить эти проблемы помогут новые препараты, которые получили название «прямые противовирусные агенты», в первую очередь к ним относятся ингибиторы протеазы.

Известно, что геном вируса гепатита С представлен односторонней позитивной линейной моле-

кулой RNA протяженностью около 9400 нуклеотидов. Он содержит два некодирующих региона и одну большую открытую рамку считывания, кодирующую структурные и неструктурные белки. Гены, кодирующие структурные белки, расположены в 5'-области генома, а неструктурные — в 3'-области. К структурным белкам относятся core-протеин (белок нуклеокапсида) и белки E1 и E2 — гликопротеины внешней оболочки вируса. Неструктурными являются 6 белков: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Функции NS2 и NS4 предположительно связывают с клеточной мембраной. Белок NS3 — это вирусная протеиназа (протеаза), играющая важную роль в процессинге вирусных белков. Белок NS4A действует как эффектор или кофактор для NS3, он регулирует фосфорилирование белка NS5A, который обладает функцией репликазы. Белок NS5B является вирусной RNA-зависимой RNA-полимеразой [1, 2].

Протеаза NS3/NS4A — сериновая протеаза, расщепляющая полипротеин в четырех последовательных активных участках с образованием N-концевых белков NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. Кроме того, NS3 является не только протеазой, но и составной частью репликационного комплекса вирусной RNA, действующей как RNA-хеликаза и нуклеотид-трифосфатаза. Таким образом, протеаза NS3 играет важную роль в жизненном цикле вируса гепатита С, что делает ее привлекательной мишенью для противовирусных препаратов (см. рисунок) [2, 16].

В начале изучения ингибиторов протеазы исследовалась эффективность и безопасность их использования в качестве монотерапии HCV-инфекции. Однако проведенные исследования



Жизненный цикл вируса гепатита С [16]

a) прикрепление и внедрение вируса; b) высвобождение RNA вируса в цитоплазме клетки; c) IRES — опосредованная трансляция и процессинг; d) репликация RNA; на данном этапе протеаза NS3 является составной частью репликационного комплекса вирусной RNA, действующей как RNA-хеликаза и нуклеотид-трифосфатаза; e) упаковка и сборка вирусной частицы; f) высвобождение вириона.

показали, что препараты данной группы вызывают развитие лекарственной резистентности в течение 2 нед, что делает невозможным применение подобной терапевтической схемы [2]. Дальнейшие изыскания были направлены на оценку эффективности и безопасности тройной схемы, предусматривающей добавление ингибиторов протеазы к стандартной схеме лечения ХГС пегилированным интерфероном и рибавирином.

На настоящий момент завершено несколько исследований, изучавших новые схемы противовирусной терапии с применением двух основных ингибиторов протеазы — телопревира и боцепревира.

Одним из наиболее важных представляется международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 3-й фазы ADVANCE [11]. Оно включило 1088 пациентов с ХГС, генотипом 1, ранее не получавших лечение. Цель исследования заключалась в оценке эффективности двух режимов по длительности приема *телопревира* (8 и 12 нед) в комбинации с пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином, а также в сравнении результатов тройной терапии с эффективностью стандартной терапии. Общая продолжительность лечения составила 24 или 48 нед.

Для первых 12 нед терапии с включением телопревира пациенты распределялись в одну из групп: принимали препарат либо в течение 12 нед в сочетании с пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином (T12PR), либо в той же комбинации в течение 8 нед, что завершалось в последнем случае приемом плацебо, пегилированного интерферона $\alpha 2a$ и рибавирина еще в течение 4 нед (T8PR). Если пациенты из групп T12PR и T8PR соответствовали критериям «расширенного» вирусологического ответа, что предполагало неопределяемый уровень HCV RNA в сыворотке крови на 4-й и 12-й неделе лечения, то они дополнительно еще на протяжении 12 нед получали завершающую терапию пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином. Таким образом, курс лечения составлял 24 нед.

При условии определяемого уровня HCV RNA либо на 4-й, либо на 12-й неделе пациенты получали завершающее лечение пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином в течение 36 нед, при этом его общая продолжительность составила 48 нед.

Еще одна группа пациентов в течение 12 нед получала плацебо, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин, далее — только пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин еще 36 нед (PR группа).

Первичной точкой оценки эффективности терапии служила пропорция пациентов с УВО.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные, получавшие комбинированное лече-

ние телопревиrom, пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 8 или 12 нед с последующим продолжением терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, значительно чаще достигали УВО — 69 и 75% соответственно в сравнении с получавшими стандартный курс лечения, эффективность которого составила 44%.

Особенно важно, что в 58% случаев имелись основания для сокращения курса терапии до 24 нед. Такие побочные эффекты, как анемия, гастроинтестинальные расстройства и кожные высыпания, чаще наблюдались у лиц, получавших телопревир [11].

Следующим этапом в изучении эффективности и безопасности тройной схемы лечения ХГС с включением телопревира у пациентов с генотипом 1, ранее не получавших противовирусную терапию ($n=540$), стало мультицентровое рандомизированное исследование ILLUMINATE, построенное по принципу «терапия согласно вирусологическому ответу — Response Guide Therapy». Основная цель исследования — доказать сопоставимую эффективность 24- и 48-недельного курса противовирусной терапии, включавшей телопревир, у тех пациентов, у которых достигнут «расширенный» вирусологический ответ с неопределяемым уровнем HCV RNA в сыворотке крови на 4-й и 12-й неделе лечения.

В течение 12 нед все больные получали тройную терапию: телопревир в дозе 750 мг перорально каждые 8 ч, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ 180 мкг подкожно 1 раз в неделю, рибавирин в дозе 1000 мг/сут (если масса тела пациента была менее 75 кг) или 1200 мг/сут (если она была более 75 кг). После 12 нед лечения все обследуемые продолжали принимать два препарата — пегилированный интерферон и рибавирин. После 20-й недели пациенты с «расширенным» вирусологическим ответом (неопределяемый уровень HCV RNA на 4-й и 12-й неделе при чувствительности метода менее 10 МЕ/мл) были рандомизированы в пропорции 1:1 в две группы: T12PR24 — общая продолжительность терапии 24 нед и T12PR48 — общая продолжительность терапии 48 нед.

В ходе исследования установлено, что в общей сложности УВО составил 72%; из 540 больных у 352 (65%) наблюдался «расширенный» вирусологический ответ. Из числа пациентов с «расширенным» вирусологическим ответом УВО составил в группе T12PR24 92%, а в группе T12PR48 — 88%. Эти результаты дают возможность у ранее не леченных пациентов с ХГС, генотипом 1, сократить курс тройной терапии до 24 нед при условии достижения «расширенного» вирусологического ответа (неопределяемая в сыворотке крови HCV RNA на 4-й и 12-й неделе лечения) [17].

Также была показана эффективность тройной терапии с применением *боцепревира* (исследование SPRINT-2 при участии 1097 пациентов с ХГС,

генотипом 1, ранее не получавших противовирусное лечение). Все больные в течение первых 4 нед получали пегилированный интерферон $\alpha 2b$ и рибавирин [вводный (Lead-in) период], после чего их разделили на 4 группы. Первая группа (контрольная) продолжала принимать два препарата и плацебо (без боцепревира). Во 2-й группе на 24-й неделе назначали боцепревир, пегилированный интерферон $\alpha 2b$ и рибавирин; при условии положительного теста на HCV RNA между 8-й и 24-й неделями еще на 20 нед дополнительно назначали пегилированный интерферон $\alpha 2b$, рибавирин и плацебо. Обследуемые 3-й группы получали тройную терапию: боцепревир, пегилированный интерферон $\alpha 2b$ и рибавирин в течение еще 44 нед.

Эффективность лечения анализировалась отдельно для пациентов нечерной ($n=938$) и черной ($n=159$) расы. У обследуемых нечерной расы в 1-й группе УВО составил 40%, во 2-й и 3-й группах — 67 и 68% соответственно. В когорте пациентов черной расы частота УВО была ниже — 23, 42 и 53% соответственно для 1, 2 и 3-й групп. По итогам исследования можно сделать заключение: тройная терапия в сочетании с боцепревиrom более эффективна в сравнении со стандартной схемой, частота УВО достоверно не отличается при 24- и 44-недельном курсе лечения с включением в него боцепревира [18].

Результаты выполненных исследований послужили основанием для включения тройной схемы противовирусной терапии (телапревир или боцепревир; пегилированный интерферон $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$; рибавирин) как схемы первой линии для пациентов с ранее не леченным хроническим гепатитом С, генотипом 1, в методические рекомендации *Американской ассоциации по изучению печени (AASLD) 2011 г.* по ведению и лечению пациентов с хроническим гепатитом С. Акцент сделан на том, что ни телапревир, ни боцепревир не должны использоваться без пегилированного интерферона и рибавирина [8].

С появлением прямых антивирусных агентов найдено также решение для больных с генотипом 1, ранее не ответивших на стандартную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином.

В исследовании REALIZE были изучены эффективность и безопасность применения тройной схемы противовирусного лечения у 662 пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С, ранее не ответивших на лечение, имевших рецидив или частичный ответ. Больные были рандомизированы в одну из двух групп: с лечебной схемой, включавшей телапревир (с или без вводного периода — Lead-in, когда назначался только пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин); контрольная группа получала плацебо с пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином [22].

Группа T12PR48 ($n=266$) получала телапревир, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин в

течение 12 нед, затем — плацебо, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин на протяжении еще 4 нед, далее — только пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин курсом 32 нед. Группа T12PR48 с периодом Lead-in ($n=264$) принимала плацебо, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин (4 нед), после этого — телапревир, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин (12 нед) и затем только пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин (32 нед). В группе контроля ($n=132$) назначали плацебо, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин в течение 16 нед, далее — только пегилированный интерферон $\alpha 2a$ и рибавирин в течение 32 нед. Таким образом, пациенты из всех трех групп получали полный курс лечения, который составил 48 нед.

Первичным критерием эффективности в данном исследовании служила частота УВО. У пациентов обеих групп с рецидивом ХГС на фоне стандартной терапии, получавших телапревир, этот показатель был достоверно выше, чем в группе контроля: 83% для T12PR48; 88% для «Lead-inT12PR48» и 24% для PR48. У пациентов с частичным ответом на предыдущую стандартную терапию частота УВО была следующей: в группе T12PR48 — 59%, в группе «Lead-inT12PR48» — 54% и в группе PR48 — 15%. Для пациентов, ранее не ответивших на стандартную терапию, УВО составил 29, 33 и 5% соответственно. Из сказанного следует: телапревир в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином достоверно повышает эффективность лечения у пациентов с ранее неудачным курсом стандартной противовирусной терапии [22]. Побочные действия (анемия, нейтропения, лейкопения и др.) чаще встречались у получавших тройную схему в сравнении со стандартным лечением.

Несомненно, что в ближайшей перспективе практикующие врачи получают новый инструмент для лечения ХГС, который позволит повысить эффективность современной противовирусной терапии как у тех, кто никогда не получал лечение, так и у больных, не ответивших на предыдущие курсы противовирусной терапии.

Существуют особые группы пациентов, у которых эффективность стандартной ПВТ заведомо ниже, чем у больных на стадии хронического гепатита. К ним, в первую очередь, относятся лица с выраженным фиброзом и циррозом печени. Лечение этих пациентов необходимо с целью профилактики развития осложнений заболевания, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы. Использование тройной терапии может значительно повысить ее результаты.

Заключение

В последнее время становится все более актуальным индивидуальный подход к лечению паци-

ентов с хроническим гепатитом С. В частности, разработан алгоритм модификации терапевтической схемы в зависимости от вирусологического ответа у конкретного больного. В ряде случаев это дает возможность сократить сроки лечения, снизить его стоимость и повысить приверженность пациента к терапии. Установлено, что для пациентов с генотипом 1 курс противовирусной терапии может быть сокращен до 24 нед либо удлинен до 72 нед, при генотипах 2 и 3 увеличен до 48 и даже 72 нед. Ранее принятый 24-недельный курс лечения для больных с генотипами 2 и 3 возможен лишь в случае исходно низкой вирусной нагрузки и достижения пациентом быстрого вирусологического ответа. Особое внимание следует обратить на то, что исследование уровня HCV RNA должно проводиться только высокочувствительными методами (порог определения менее 50 МЕ/мл).

В ближайшей перспективе ожидается появление на рынке новых противовирусных агентов — ингибиторов протеазы, которые позволят повысить эффективность противовирусного лечения у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С — как тех, кто ранее не получал противовирусных препаратов, так и тех, у кого успеха от стандартного лечения добиться не удалось.

Важным этапом в изучении эффективности и безопасности тройной схемы лечения ХГС с включением теллапревира у пациентов с генотипом 1, ранее не получавших противовирусной терапии, стало мультицентровое рандомизированное исследование ILLUMINATE, построенное по принципу «терапия согласно вирусологическому ответу —

Response Guide Therapy». В ходе исследования показана возможность у ранее не леченных пациентов с ХГС, генотипом 1, сократить курс тройной терапии до 24 нед при условии достижения «расширенного» вирусологического ответа (неопределяемая в сыворотке крови HCV RNA на 4-й и 12-й неделе лечения).

Другое исследование позволяет сделать заключение: тройная терапия с включением второго ингибитора протеазы боцепревира более эффективна в сравнении со стандартной схемой, а частота УВО достоверно не отличается при 24- и 44-недельном курсе лечения.

Результаты выполненных исследований послужили основанием для включения тройной схемы противовирусной терапии (теллапревир или боцепревир; пегилированный интерферон $\alpha 2a$ или $\alpha 2b$; рибавирин) как схемы первой линии для больных с ранее не леченым хроническим гепатитом С, генотипом 1, в методические рекомендации AASLD (2011 г.) по ведению и лечению пациентов с хроническим гепатитом С.

Очень важно, что теллапревир в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином достоверно повышает эффективность лечения у наиболее трудной категории пациентов — с ранее неудачным курсом стандартной противовирусной терапии.

Полученные к настоящему времени данные, а также предварительные результаты исследований новых прямых антивирусных агентов дают право говорить о том, что мы находимся на пороге новой эры в лечении хронического гепатита С.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2009; 19(6):4–10.
1. *Ivashkin V.T.* Immune system and liver damages at chronic B and C hepatitis. Ros zhurn gastroenterol hepatol coloproctol. 2009; 19 (6):4–10.
2. Никитин И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита С: современное состояние проблемы и перспективы. Best Clinical Practice. Русское изд. 2011; 5:3–12.
2. *Nikitin I.G.* Antiviral therapy of chronic hepatitis C: state-of-the-art and prospects. Best Clinical Practice. Russian ed. 2011; 5:3–12.
3. Anand B, Currie S, Dieperink E, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. Gastroenterology. 2006; 130:1607–16.
4. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. Hepatology. 2003; 37:600–9.
5. Davis G, Wong J, Mc Hutchison J, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003; 38:645–52.
6. De Bruijne J, Buster E, Gelderblom H, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection — Dutch national guidelines. Netherlands J Med. 2008; 66:311–22.
7. Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. Hepatology. 2009; 50:1351–59.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2011; 55:245–64.
9. Ghany G, Nelson D, Strader D, et al. Updated treatment guidelines genotype 1 chronic HCV infection. Hepatology. 2011; 54(4):1433–44.
10. Italian Association for the study of the liver, Italian Society of infectious diseases, Italian Society for the study of sexually transmitted diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from AISF/SIMIT/SIMAST. Dig Liver Dis. 2010; 42:81–91.
11. Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011; 364:2405–16.
12. Kenneth E. Sherman, Steven L. Flamm, Nezam H. Afdhal et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011; 365:1014–24.
13. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut. 2006; 55:1350–9.
14. McCaughan GW. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol. 2007; 22:615–33.
15. McHutchison J, Lawitz E, Shiffman M, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of

- hepatitis C infection. *New Engl J Med.* 2009; 361:580–93.
16. *Moradpour D, Penin F, Rice C.* Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007; 5:453–63.
 17. *Pawlotsky JM.* The results of Phase III clinical trials with telaprevir and boceprevir presented at the Liver Meeting 2010: a new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending. *Gastroenterology.* 2011; 141(2):778.
 18. *Poordad F, McCone J, Bacon B, et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13):1195–206.
 19. *Romero-Gomez M, Andrade R, Salmeron J, et al.* Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005; 128:636–41.
 20. *Sarrazin C, Berg T, Ross R, et al.* Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol.* 2010; 48:289–351.
 21. *Sarrazin C, Susser S, Doehring A, et al.* Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol.* 2011; 54:415–21.
 22. *Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011; 364:2417–28.

УДК 616.36-003.826-092

Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени

Ю.О. Шульпекова

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

Pathogenic role of lipids in non-alcoholic fatty liver disease

Yu.O. Shulpekova

Цель обзора. Рассмотреть основные представления о повреждающей роли липидов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. По современным представлениям, центральную роль в повреждении клеток печени при НАЖБП играет стресс эндоплазматического ретикулума, который сопровождается дисфункцией белков – шаперонов. Последующие биохимические изменения ведут к нарушению клеточного дыхания, нарушению целостности митохондрий, повышают вероятность гибели гепатоцита. Непосредственным толчком для развития стресса эндоплазматического ретикулума служит избыточное накопление свободных жирных кислот, а индуцируемые ими события в клетке получили название «липотоксического стресса», «липоапоптоза».

Максимальным повреждающим потенциалом обладают насыщенные жирные кислоты – пальмитиновая и стеариновая, что, возможно, объясняется их более медленным включением в состав эфиров. В патогенезе НАЖБП важную роль играют также другие повреждающие факторы, например окислительный стресс, поэтому сегодня правомерно существование теории «множественных параллельных толчков».

Защитным действием могут обладать ненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды, антиоксиданты, силимарин, гиполлипидемические средства, глитазоны. Изучается возможность лечебного применения ингибиторов каспаз, катепсина В, JNK-киназы, «химических шаперонов».

The aim of review. To discuss main concepts on the damaging role of lipids in *non-alcoholic fatty liver diseases* (NAFLD) pathogenesis.

Original points. According to modern concepts, at NAFLD stress of endoplasmic reticulum plays the central role in damage of liver cells which is accompanied by dysfunction of chaperone proteins. The subsequent biochemical changes cause disorders of cellular respiration, disorder of mitochondrial integrity, increase probability of hepatocyte death. Excessive accumulation of free fatty acids acts as direct impulse for development of endoplasmic reticulum stress, and resulting events inside a cell are named «lipotoxic stress» or «lipoapoptosis».

Saturated fatty acids – palmitic and stearic have maximal damaging potential, that, probably, is related to slower incorporation of esters. In NAFLD pathogenesis other damaging factors, e.g. oxidative stress play important role, therefore the theory of «multiple collateral impulses» is justified today.

Unsaturated fatty acids, essential phospholipids, antioxidants, silymarin, hypolipidemic agents, glitazones can have protective action. Potential of medical application of caspase inhibitors, cathepsin B, JNK-kinase and «chemical chaperones» is under investigation.

Conclusion. Lipoapoptosis is considered as cardinal marker of NAFLD, and free fatty acids – as activators of the programmed death of hepatocytes. The further studying molecular events at lipotoxic stress will, probably, open new era in the treatment of fatty liver disease.

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация: Juliaash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Заключение. Липоапоптоз рассматривается как кардинальный признак НАЖБП, а свободные жирные кислоты – как активаторы программированной гибели гепатоцитов. Дальнейшее изучение молекулярных событий при липотоксическом стрессе, возможно, откроет новую страницу в лечении жировой болезни печени.

Ключевые слова: насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, липотоксический, окислительный стресс, неалкогольная жировая болезнь печени, патогенез, лечение.

Key words: saturated and unsaturated fatty acids, lipotoxic, oxidative stress, non-alcoholic fatty liver disease, pathogenesis, treatment.

Объем научных исследований, посвященных патогенезу *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП), в последние годы нарастает, «как снежный ком». Для этого заболевания характерны значительные изменения в работе молекулярных звеньев, регулирующих метаболизм и способность клетки к выживанию. Особый интерес вызывает изучение повреждающего действия липидов на клетки печени [7].

В 1998 г. С.Р. Day, О.Ф. James для объяснения патогенеза НАЖБП предложили гипотезу «двух толчков». «Первым толчком» служит накопление избыточного количества липидов в гепатоцитах – жировая дистрофия, «вторым толчком» – реакция перекисного окисления, которая сопровождается апоптозом и некрозом клеток, реактивным воспалением, развитием фиброза [17].

В процессе изучения обмена липидов установлено, что некоторые их виды, в особенности *свободные жирные кислоты* (СЖК), проявляют самостоятельное токсическое действие на клетки печени. Это положило начало *учению о «липотоксичности»* и позволило более четко обосновать связи между избыточным поступлением СЖК с пищей, инсулинорезистентностью и последовательностью событий, приводящих к повреждению гепатоцитов. Стеатоз перестал рассматриваться как обязательная предпосылка к повреждению гепатоцитов. Избыточное накопление *триглицеридов* (ТГ) в клетках, возможно, даже отражает приспособительную реакцию нейтрализации избытка СЖК [14, 52].

На основе накопленных данных сложилась теория «множественных параллельных толчков», которая объясняет патогенез НАЖБП воздействием на печень разнообразных факторов, происходящих из висцеральной жировой ткани и желудочно-кишечного тракта (СЖК, липополисахарида бактерий цитокинов, адипокинов) на фоне окислительного стресса и особенностей врожденного иммунитета [60, 76]. «Липотоксичность» – важнейшая составляющая теории «множественных параллельных толчков».

В настоящей статье дан краткий обзор, касающийся роли различных липидов в патогенезе НАЖБП.

Свободные жирные кислоты

Избыточное накопление СЖК в гепатоцитах играет важнейшую роль в патогенезе НАЖБП. Причинами «перегрузки» жирными кислотами могут быть:

- избыточное поступление СЖК после приема пищи (вследствие гидролиза «пищевых» триглицеридов) и вне ее приема (вследствие активного липолиза в жировой ткани, присущего инсулинорезистентности),

- снижение активности бета-окисления жирных кислот в гепатоцитах, характерное для инсулинорезистентности или связанное с воздействием лекарств (при вторичной НАЖБП),

- нарушение экспорта *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП) из гепатоцитов при нарушении синтеза апопротеинов С, Е и В100.

Уровень жирных кислот в сыворотке крови при НАЖБП повышен и коррелирует с тяжестью течения болезни [7, 20]. Преимущественно повышено содержание насыщенных (в частности, пальмитиновой) и мононенасыщенных (олеиновой и пальмитолеиновой) жирных кислот [18].

Опыты на животных показали, что при гиперинсулинемии и жировой болезни печени основные источники СЖК в печени – липолиз в висцеральной жировой ткани и синтез в гепатоцитах *de novo*. Около 60–80% циркулирующих СЖК при НАЖБП происходят из жировой ткани и до 25% липидов печени представлено вновь синтезированными жирными кислотами (у здорового человека до 5%) [22]. Избыточное потребление углеводов и снижение утилизации глюкозы сопровождаются более активным синтезом жирных кислот. Чрезмерное потребление фруктозы предрасполагает к выработке насыщенных СЖК [16, 53].

На долю поступающих в гепатоциты «пищевых» СЖК приходится ≈15% [20, 22].

Ядерные рецепторы активации пероксисом дельта (*peroxisome proliferator-activated receptor δ* – PPAR δ) выполняют роль «сенсоров» уровня циркулирующих СЖК, и их значение в патогенезе НАЖБП продолжает изучаться [7].

Перенос жирных кислот в гепатоциты осуществляется путем пассивной диффузии, а также специфическими мембранными транспортерами жирных кислот FATP (*fatty acid transport protein*). Внутри клетки СЖК переносятся белками-транспортерами L-FABP (*liver-specific fatty acid-binding protein*). Переносчики жирных кислот достаточно плотно представлены на мембране гепатоцита; при НАЖБП их активность повышена [7, 10].

В гепатоцитах СЖК могут подвергаться эстерификации с образованием метаболически нейтральных ТГ — это буферный механизм, предохраняющий клетку от «перегрузки» жирными кислотами. При НАЖБП без признаков активности и прогрессирования отмечено максимальное содержание нейтрального жира [4].

Ненасыщенные СЖК быстрее связываются и преобладают в составе ТГ и фосфолипидов [7]. Соотношение насыщенных и ненасыщенных СЖК в ткани печени при НАЖБП существенно не отличается от нормы, что можно объяснить адаптивным нарастанием скорости образования эфиров при жировой болезни.

При избыточном поступлении в гепатоциты СЖК проявляют цитотоксическое действие. Существенно более высоким повреждающим потенциалом обладают насыщенные жирные кислоты — пальмитиновая и стеариновая, что, возможно, объясняется их более медленным включением в состав эфиров [7, 50].

Повреждающее действие избытка насыщенных СЖК, в первую очередь, реализуется в эндоплазматическом ретикулуме и может сопровождаться цепью разрушительных для клетки событий, обозначаемых как «стресс эндоплазматического ретикулума».

Кроме того, ненасыщенные СЖК стимулируют *толл-подобный рецептор 4* (TLR4) клетки, что ведет к активации ядерного транскрипционного фактора *kB* (*nuclear factor-kB* — NF-kB) и повышенной продукции провоспалительных цитокинов [7].

Стресс эндоплазматического ретикулума

Эндоплазматический ретикулум (ЭР) выполняет сложные функции, в частности, в нем происходят синтез, гликозилирование, «созревание», «контроль качества» и транспорт белков, выработка различных липидов и формирование липопротеидных комплексов. Кроме того, ЭР регулирует активацию про- и антиапоптотических молекул и гомеостаз кальция в клетке.

Избыточное содержание СЖК, особенно насыщенных, оказывает повреждающее действие на ЭР [78]. Один из изученных аспектов действия

избытка насыщенных жирных кислот — связывание кальция, что ведет к нарушению функции белков — шаперонов, контролирующих восстановление структуры поврежденных протеинов и протеиновых комплексов. Происходит накопление полипептидов с измененным строением и активация адаптивного ответа, получившего название «реакции несвернутых белков» (*unfolded protein response* — UPR).

В ходе «реакции несвернутых белков» активируются киназы, локализованные на мембране ЭР — *активирующий фактор транскрипции 6* (*activating transcription factor 6* — ATF6), *PKR-подобная киназа эндоплазматического ретикулума* (*PKR-like ER kinase* — PERK) и *инозитол-зависимый фермент 1 α* (*inositol-requiring enzyme* — IRE 1 α). Активация этих киназ в рамках адаптивного ответа направлена на разрушение накопившихся белков неправильной структуры и их фрагментов [7].

При чрезмерной активации киназ ЭР и срыве адапционных механизмов начинается цепь молекулярных событий, приводящая к запрограммированной гибели клетки. Первые звенья этой цепи — активация *Jun-зависимой протеинкиназы* (JNK) и *белка-регулятора транскрипции* CHOP (*CCAAT/enhancer binding homologous protein*) [77].

Сигнальный каскад JNK. Длительная и чрезмерная активация JNK на фоне стресса ЭР может приводить к запрограммированной гибели клетки [15]. JNK фосфорилирует фактор транскрипции c-Jun и в конечном итоге стимулирует выработку белка-регулятора апоптоза, запускаемого p53 (*p53-upregulated modulator of apoptosis* — PUMA). Последующая олигомеризация белка Bax (*Bcl-2-associated X protein*) запускает «митохондриальный путь» апоптоза (рис. 1, 2) [7].

JNK повышает экспрессию на цитоплазматической мембране Fas-лиганда и лиганда, индуцирующего апоптоз при воздействии *фактора некроза опухоли α* (*TNF-related apoptosis-inducing ligand* — TRAIL). Эти рецепторы запускают «внешний путь» апоптоза (см. рис. 1, 2). Вообще плотность различных «рецепторов клеточной смерти» — TRAIL-рецептора, Fas-рецептора и рецептора TNF α 1-го типа в условиях воздействия избытка СЖК на фоне ожирения и при стеатогепатите повышается [7].

JNK воздействует и на другие белки-регуляторы запрограммированной клеточной смерти: фосфорилирование Bcl-2 и Bcl-xL уменьшает их антиапоптотическую активность, фосфорилирование Bad, Vim и Bax повышает проапоптотический потенциал [7, 44, 84]. Есть все основания полагать, что эти молекулярные события происходят при «липотоксическом» стрессе ЭР.

Сигнальный каскад CHOP (см. рис. 1, 2). Фактор транскрипции CHOP регулирует выра-

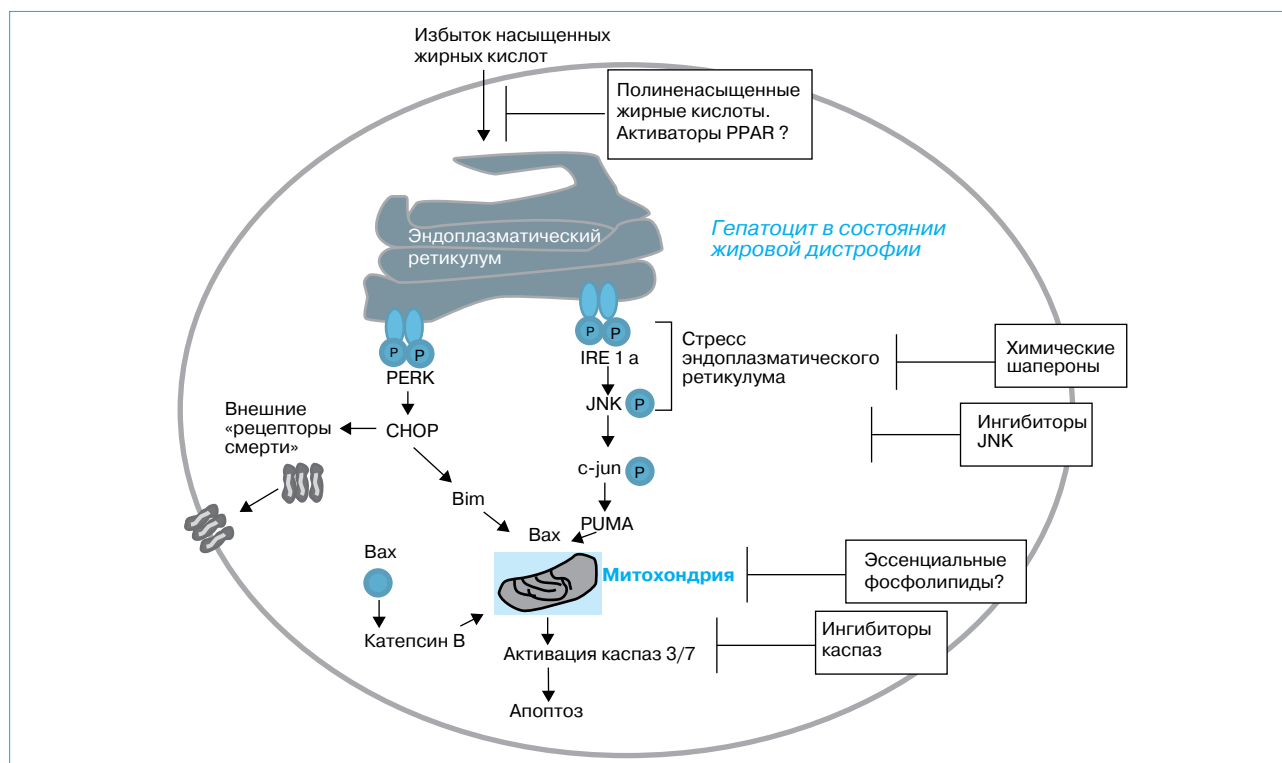


Рис. 1. Стрессовый ответ ЭР (по Cazanave S., Gores G., 2010 [7], с изменениями). Стрессовый ответ развивается при воздействии избытка насыщенных СЖК, вызывающих дисфункцию белков-шаперонов. Накопление в ЭР белков неправильной структуры – «реакция несвернутых белков» может сопровождаться избыточной активацией киназ IRE1α и PERK и последующей активацией JNK и CHOP. JNK фосфорилирует фактор транскрипции c-Jun и способствует выработке проапоптотического белка PUMA. Фактор транскрипции CHOP повышает активность проапоптотических белков Bim. В ансамбле с PUMA Bim вызывает олигомеризацию Bax на мембране митохондрий и лизосом, что обуславливает повышение их проницаемости. Утечка компонентов матрикса в цитоплазму ведет к активации каспаз. CHOP стимулирует экспрессию внешних «рецепторов смерти», повышающих восприимчивость гепатоцитов к повреждающим внешним воздействиям – TNFα и Fas-лиганду. На схеме показаны также точки приложения некоторых лекарственных средств, которые применяются в лечении НАЖБП или проходят различные фазы исследований

ботку некоторых белков, контролирующих «митохондриальный путь» апоптоза. При «липотоксическом» стрессе CHOP уменьшает содержание антиапоптотического белка Bcl-2 и в содружестве с молекулой C/EBPα повышает транскрипцию проапоптотического белка Bim. Кроме того, CHOP может повышать плотность рецепторов TRAIL. Эти события лежат в основе апоптоза гепатоцитов, инициированного СЖК [5, 7, 82].

Стресс ЭР играет определяющую роль в развитии резистентности к инсулину на фоне ожирения: постоянная активация JNK сопровождается фосфорилированием и инактивацией субстрата инсулинового рецептора-1 [54].

Указанный стресс сопровождается нарастанием выраженности жировой дистрофии гепатоцитов. При «реакции несвернутых белков» происходит протеолиз стерол-регулируемого ингибитора транскрипции-1с (*sterol regulatory element binding protein-1c* – SREBP-1c) и, как следствие, индукция генов, кодирующих структуру ферментов липогенеза. Кроме того, при стрессе ЭР угне-

тается выработка апопротеина B100 и нарушается секреция ЛПОНП [28].

Окислительный стресс

Получены убедительные доказательства развития окислительного стресса в гепатоцитах при жировой болезни печени, но его роль в патогенезе до конца не определена [8, 33, 45, 68, 74]. В крови и ткани печени пациентов с НАЖБП наблюдается существенное повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов и окислительного повреждения ДНК [8, 42, 68]. Доказать наличие одновременно дефицита антиоксидантов пока не удалось, поэтому нельзя исключить, что печень адаптируется к окислительному стрессу [58]. Эффективность витамина Е в уменьшении активности НАЖБП у достаточно большой доли больных косвенно подтверждает роль окислительного стресса в патогенезе [66].

В условиях окислительного стресса может происходить активация фермента JNK и транс-

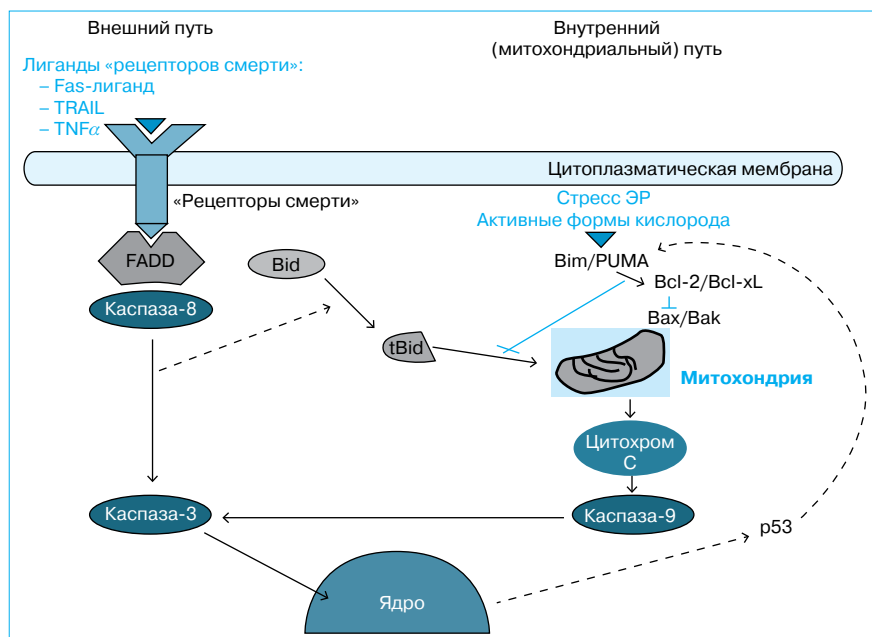


Рис. 2. Пути программированной гибели клетки (по Parrino J. и соавт., 2007 [57], с изменениями). Внешний путь апоптоза «запускают» молекулы, связывающиеся с клеточными «рецепторами смерти»; к ним относят, в частности, TRAIL, TNF α и Fas-лиганд. При взаимодействии рецептора с лигандом «домен смерти» FADD активирует каспазу-8 и в конечном итоге рестриктазы, расщепляющие ДНК.

При реализации апоптоза по внутреннему пути такие факторы, как стресс ЭР или активные формы кислорода приводят к развитию митохондриальной дисфункции. Стресс ЭР сопровождается активацией проапоптотических белков Bim и PUMA. Белок p53 также повышает активность этих молекул. Bim и PUMA угнетают функции антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL и стимулируют олигомеризацию белка Bax на мембране митохондрий и лизосом. Вследствие образования пор в мембране происходит утечка цитохрома С в цитозоль. Это приводит к активации каспазы-9 и в конечном итоге рестриктазы, расщепляющих ДНК. Связь между внешним и внутренним путями апоптоза существует в «точке» протеолиза белка Bid (*Bcl-2 interacting domain*) каспазой-8. Образующаяся активная форма tBid (*truncated Bid*) стимулирует олигомеризацию Bax.

крипционного фактора NF- κ B с последующей выработкой провоспалительных цитокинов [36]. Окислительный стресс может провоцировать длительную активацию клеток иммунной системы и аутоагрессию по отношению к собственным белкам, структура которых повреждена перекисным окислением [3].

По современным представлениям, в развитии окислительного стресса при НАЖБП ключевую роль играет индукция субъединиц цитохрома Р-450 (СУР) 2Е1 и 4А, катализирующих окисление жирных кислот. СУР 2Е1 локализована в митохондриях и пероксисомах и осуществляет бета-окисление жирных кислот с образованием ацил-коэнзима А, детоксикацию ксенобиотиков, этанола, образование глюкозы из кетонных тел. СУР 4А локализована в эндоплазматическом ретикулуме и ответственна за омега-окисление жирных кислот — гидроксирование с превращением в дикарбоновые кислоты.

Активность СУР 2Е1 и 4А регулируют молекулы PPAR α — «сенсоры» внутриклеточного содержания СЖК. До недавнего времени избыточное накопление ТГ в гепатоцитах объясняли снижением скорости бета-окисления. Однако показано, что при НАЖБП наблюдается PPAR α -независимая индукция СУР 2Е1 и 4А, связанная с избытком субстрата — СЖК. Существенного различия в активности СУР 2Е1 на стадиях стеатоза и стеатогепатита не выявлено [13, 80].

СУР 2Е1 и СУР 4А присоединяют дополнительные электроны к молекуле кислорода, т. е. способствуют выработке его реактивных форм. При наличии «первого толчка» — стеатоза гепатоцитов — это может провоцировать «второй толчок» — реакцию перекисного окисления липидов и повреждение липидных структур клетки, прежде всего мембраны митохондрий [51, 63, 65, 80].

Активные формы кислорода и перекиси липидов повреждают ферменты дыхательной цепи митохондрий [24, 49, 59]. Нарушение целостности митохондрий и «утечка» цитохрома в цитоплазму запускает каскад «программированной» гибели клетки (см. рис. 2) [31, 40,

49]. Роль СУР 2Е1 и 4А в чрезмерной продукции реактивных форм кислорода показана в модели неалкогольной жировой болезни печени на мышах [11, 31, 37, 63]. Активность СУР 2Е1 наиболее повышена в перивенулярной зоне, где соответственно заметно выраженное повреждение ткани печени. Сходство гистологических изменений при НАЖБП и алкогольной болезни печени служит косвенным подтверждением общности патогенетических механизмов этих болезней.

Дисфункция митохондрий и апоптоз при НАЖБП

Термином «дисфункция митохондрий» обозначают структурно-функциональные изменения, сопровождающиеся повреждением мембраны, нарушением работы ионных каналов и трансмембранного потенциала, снижением синтеза АТФ, образованием пор в мембране, в результате чего

происходит утечка компонентов матрикса в цитоплазму. Дисфункция митохондрий может запустить внутренний («митохондриальный») путь апоптоза (см. рис. 2).

Дисфункция митохондрий развивается на фоне окислительного стресса и/или стресса ЭР.

Уже указывалось, что при стрессе ЭР повышается активность проапоптотических молекул Bim и PUMA и происходит олигомеризация Вах на наружной мембране митохондрий. «Сборка» Вах предположительно сопровождается формированием пор в мембране, утечкой цитохрома С в цитоплазму и последующей активацией каспаз 3, 6 и 7 (см. рис. 2) [75].

Олигомеризация Вах возможна также на лизосомах, что ведет к высвобождению протеаз, в частности катепсина В. Протеазы дополнительно повреждают митохондрии (см. рис. 1 и 2). Искусственное подавление активности катепсина В в значительной степени предупреждает развитие митохондриальной дисфункции, вызванной избытком насыщенных СЖК [27].

Кальций, высвобождающийся из поврежденно-го ЭР в цитозоль, может захватываться митохондриями и усугублять их дисфункцию.

Изменения в экспрессии белков — регуляторов апоптоза, а также структурно-функциональные изменения митохондрий документированы при экспериментальном стеатогепатите и НАЖБП [7]. Программируемая гибель клетки, инициированная СЖК, получила название «*липоапоптоза*». Реализации липоапоптоза может способствовать окислительный стресс, при котором происходит прямое нарушение целостности клеточных органелл и наблюдается дисфункция митохондрий с нарушением клеточного дыхания и утечкой цитохрома.

В зависимости от энергетического статуса клетки дисфункция митохондрий может вести к ее гибели по механизму апоптоза или некроза [29].

Апоптоз гепатоцитов — характерная черта НАЖБП, и его выраженность коррелирует с тяжестью течения болезни [25].

Роль триглицеридов

Исследования при разных формах НАЖБП показали, что избыточное накопление ТГ в клетке само по себе не сопровождается повреждением ее структур. Преобладание в диете ненасыщенных жирных кислот сопровождается большим накоплением ТГ, но менее выраженной реакцией повреждения клеток. Иными словами, ненасыщенные жирные кислоты как бы противодействуют токсическому потенциалу насыщенных [41].

Роль ферментов, регулирующих клеточные превращения СЖК

Стеарил-КоА-десатураза-1 (SCD-1) катализует десaturацию пальмитиновой и стеариновой кислот с образованием мононенасыщенных — пальмитолеиновой и олеиновой. Таким образом, SCD-1 косвенно регулирует запасы ТГ в клетке и проявляет защитное антиапоптотическое действие. Низкая активность SCD-1 усугубляет тяжесть течения стеатогепатита, а дефицит холина и метионина способствует угнетению этого фермента [39].

Диацилглицерол-ацилтрансфераза-2 (DGAT-2) — ключевой фермент эстерификации СЖК с образованием ТГ. Подавление DGAT-2 в эксперименте усиливает реакцию повреждения печени и развитие фиброза на фоне пониженного содержания ТГ в клетках [83].

Семейство генов белка, содержащих паталин-подобный фосфолипазный домен (*patatin-like phospholipase domain-containing protein 3* — PNPLA3), кодирует структуру липазы, которая гидролизует ТГ в висцеральной жировой ткани. Другое название этого фермента — адипонутрин. Полиморфизм этих генов с повышенной активностью липазы несет повышенный риск стеатогепатита [85].

Роль церамида и холестерина

Избыточное содержание этих липидов также содействует «липоапоптозу» гепатоцитов.

Церамид играет центральную роль в обмене сфинголипидов. Его избыточное накопление в клетке может быть следствием гидролиза сфингомиелина или синтеза *de novo* из длинноцепочечных СЖК. Содержание церамида в гепатоците возрастает в условиях избытка насыщенных СЖК. Хотя роль церамида в апоптозе клеток непеченочного происхождения достаточно хорошо изучена, его значение при НАЖБП не ясно. Возможно, он участвует в реализации внешнего, Fas-опосредованного, апоптоза гепатоцитов [56].

Свободный холестерин (ХС) токсичен для клеток, что обусловлено его способностью понижать содержание кальция в ЭР, активировать «реакцию несвернутых белков», повышать содержание церамида. В ряду «здоровая печень — стеатоз — стеатогепатит» установлено прогрессивное повышение уровня свободного ХС в ткани печени [61]. При употреблении обогащенной ХС пищи у крыс возрастает концентрация свободного ХС в гепатоцитах, появляются признаки мелкокапельного стеатоза и повышается восприимчивость к TNF α - и Fas-опосредованным «сигналам клеточной смерти» и воспалительной реакции. Перегрузка митохондрий ХС сопровождается дефицитом глутатиона [47].

Роль фосфатидилхолина

Показано, что при НАЖБП по сравнению со здоровыми обследуемыми достоверно снижено содержание фосфатидилхолина в печени. В ряду «здоровая печень — стеатоз — стеатогепатит» отмечается ступенчатое нарастание количественного соотношения «свободный ХС/фосфатидилхолин».

При НАЖБП в крови и печеночной ткани достоверно снижено количество эйкозаполиеновых кислот, в частности арахидоновой, не только в общем пуле СЖК, но и в составе ТГ, фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, что может отражаться на балансе эйкозаноидов — регуляторов гомеостаза в клетке [61, 62]. Наиболее отчетливо эти изменения выражены при стеатогепатите. Так как фосфатидилхолин — один важнейших структурных компонентов мембран и источник эйкозаноидов, чрезвычайно актуально изучение его роли в патогенезе НАЖБП.

Методы лечения, влияющие на проявления липотоксичности и окислительного стресса

Традиционные нелекарственные и лекарственные методы лечения НАЖБП, направленные на коррекцию обменных нарушений (ожирения, сахарного диабета, гиперлипидемии), безусловно, играют определяющую роль в контроле течения болезни. Однако в немалой доле случаев эти меры не позволяют добиться уменьшения активности и темпов прогрессирования стеатогепатита. Продолжаются поиск и разработка новых лечебных средств, действие которых направлено на защиту клеточных структур от повреждающего влияния липидов и окислительного стресса (см. рис. 1).

Обогащение диеты ненасыщенными СЖК. Защитные эффекты ненасыщенных СЖК включают уменьшение биохимических проявлений стресса ЭР (активации JNK и CHOP), предотвращение нарастания содержания проапоптотических белков (PUMA и Bim), олигомеризации Вах и дисфункции митохондрий [7]. Полиненасыщенные жирные кислоты — эйкозапентаеновая (C20:5n-3) и докозагексаеновая (C22:6n-3) активируют молекулы PPAR α и γ и таким образом стимулируют окисление жирных кислот [19]. Отмечено, что при употреблении полиненасыщенных жирных кислот может происходить нарастание стеатоза гепатоцитов, что связано с их влиянием на факторы транскрипции, контролируемые образованием липидов *de novo* — SREBP, печеночного X рецептора (*liver X receptor* — LXR α), белка — регулятора обмена углеводов (*carbohydrate response element binding protein* — ChREBP). При этом стеатоз носит

доброкачественный характер и повреждения клеток не наблюдается [67, 71, 72].

В опытах на крысах с жировой болезнью печени при обогащении диеты n-3 полиненасыщенными жирными кислотами обнаруживается уменьшение степени повреждения печени [73]. У пациентов с НАЖБП при дополнительном употреблении полиненасыщенных жирных кислот отмечено снижение активности сывороточной *аланинаминотрансферазы* (АЛАТ) и степени инсулинорезистентности. Однако для выработки строгих рекомендаций необходимо проведение клинических исследований.

Ингибиторы каспаз. Применение ингибиторов каспаз существенно уменьшает число клеток в состоянии апоптоза, вызванного воздействием насыщенных СЖК [44]. В модели стеатогепатита у мышей при применении ингибитора каспаз VX-166 уменьшалась выраженность фиброза печени, вместе с тем эффект в отношении снижения выраженности апоптоза и активности сывороточной АЛАТ не достигнут [81]. Ингибитор каспаз GS9450 (*Gilead Sciences, Inc.* — USA) в лечении неалкогольного стеатогепатита проходит IIА фазу клинических исследований [7].

Ингибиторы катепсина В. Подавление протеолитической активности катепсина В, высвобождающегося из лизосом, способствует уменьшению проницаемости митохондрий, препятствует высвобождению цитохрома С, снижает выраженность апоптоза и воспалительной реакции в печени [27, 38]. Подавление катепсина В — перспективное направление в лечении НАЖБП.

Ингибиторы фермента JNK. Роль продолжительной и избыточной активации этой киназы в патогенезе НАЖБП и в нарастании инсулинорезистентности показана в многочисленных исследованиях. Изоформа 1 (JNK1) повышает проапоптотический потенциал в клетке. Изоформа 2 (JNK2), по всей видимости, проявляет противоположное действие, так как повышает скорость разрушения Bim [7, 70]. Разрабатываются средства селективного подавления JNK1.

Химические шапероны («молекулы, способствующие адаптации»). Данная стратегия подразумевает повышение устойчивости ЭР к липотоксическому стрессу. Назначение мышам с ожирением 4-фенилбутирата, тауродезоксихолевой кислоты способствовало снижению маркеров стресса ЭР (активности киназ PERK, IRE1 α , JNK), повышало чувствительность к инсулину и снижало активность сывороточной АЛАТ [55]. Химические шапероны способствуют уменьшению выраженности жировой дистрофии гепатоцитов, по-видимому, за счет нормализации содержания факторов транскрипции, контролируемых липогенез [28].

Патогенетическая терапия больных НАЖБП включает меры, направленные на уменьшение

повреждения печени продуктами перекисного окисления. Вследствие небезопасности прямые ингибиторы субъединиц цитохрома не могут применяться в клинической практике. Однако разработаны эффективные препараты на основе веществ, уменьшающих последствия окислительного повреждения клеточных структур. К ним относятся S-аденозилметионин и полиенилфосфатидилхолин — смесь полиненасыщенных фосфатидилхолинов [40].

Эссенциальные фосфолипиды, или полиенилфосфатидилхолин. Эссенциальные фосфолипиды по строению представляют собой фосфатидилхолины, содержащие незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты — линолевую, линоленовую, олеиновую. Фосфатидилхолин, содержащий столь большое количество полиненасыщенных жирных кислот, также обозначают термином «*полиенилфосфатидилхолин*» (*polyenylphosphatidylcholine* — PPC). В организм человека полиненасыщенные жирные кислоты поступают, главным образом, в составе растительных масел. Для создания лекарственных препаратов в промышленных целях PPC экстрагируют из соевых бобов. В составе препаратов PPC 50% приходится на *1,2-дилинолеилфосфатидилхолин* (*dilinoleoylphosphatidylcholine* — DLPC). Именно это вещество обладает наиболее высокой биодоступностью и выступает как активный ингредиент лекарств на основе эссенциальных фосфолипидов.

Главная функция фосфолипидов — структурная; они являются важнейшими компонентами клеточных мембран. Фосфолипиды клеточных мембран представлены преимущественно фосфатидилхолинами. За счет поддержания структурной целостности, пластичности и «текучести» мембран органелл они обеспечивают не только целостность последних, но и нормальную работу белков-транспортёров, ферментов, катализирующих процессы окисления, клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования, поддержание электрического градиента.

Фосфолипиды входят в состав липопротеинов плазмы крови. Фосфатидилхолин, наряду с апопротеинами, необходим для осуществления адекватного экспорта триглицеридов в составе ЛПОНП из гепатоцитов [1].

Фосфатидилхолин вырабатывается в клетках из фосфатидилэтаноламина при достаточном содержании холина; для эндогенного синтеза холина требуются источник метильных групп метионин и S-аденозилметионин. Метионин участвует в выработке S-аденозилметионина, который и является непосредственным донором метильных групп в процессе синтеза фосфатидилхолина. При НАЖБП скорость метилирования гомоцистеина и трансметилирования метионина существенно понижена, что, вероятно,

сказывается на количестве вырабатываемых фосфолипидов [34].

Метионин-, холин-дефицитная диета, применяющаяся для воспроизведения жировой болезни печени в экспериментах на мышах, сопровождается снижением соотношения содержания фосфатидилхолина к уровню фосфатидилэтаноламина в ткани печени, нарушением текучести и целостности митохондриальной мембраны [6, 48].

Как показывают клинические и экспериментальные работы, снижение содержания фосфатидилхолина в гепатоцитах играет роль в патогенезе жировой болезни печени.

К развитию НАЖБП может предрасполагать функциональный полиморфизм гена *фосфатидилэтаноламин N-метилтрансферазы* (*phosphatidylethanolamine N-methyltransferase* — PEMT). Этот фермент катализирует превращение фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин. Носительство вариантного аллеля Val175Met, характеризующееся пониженной активностью PEMT, существенно чаще ассоциировано с НАЖБП, чем гомозиготность по аллелю «дикого типа». Интересно, что у носителей вариантного аллеля заболевание развивается на фоне нормального или нерезко повышенного индекса массы тела [21].

Показано, что PPC снижает активность CYP 2E1 и таким образом противостоит окислительному стрессу и уменьшает риск развития фиброза печени [40].

Применяющиеся сегодня препараты эссенциальных фосфолипидов характеризуются хорошим профилем безопасности. Однако продолжается разработка новых лекарственных форм, которые обладали бы высокоизбирательным действием на печень.

В одной из работ изучался эффект фосфатидилэтаноламина — предшественника фосфатидилхолина — при его целенаправленном введении в гепатоциты. С этой целью был синтезирован конъюгат желчной кислоты и фосфолипида — *урсодезоксихолил-лизосфосфатидилэтаноламин* (*ursodeoxycholyl-lysophosphatidylethanolamide* — UDCA-LPE), который легко проникает в гепатоциты за счет транспортёров желчных кислот. В исследовании *in vivo* на мышах UDCA-LPE стимулировал рост клеток и подавлял TNF α -опосредованный апоптоз. При раздельном назначении UDCA и LPE эти эффекты были выражены значительно слабее. UDCA-LPE стабилизировал митохондриальную мембрану и трансмембранный потенциал. Кроме того, он активировал фосфатидил-инозитол-3-киназный каскад, играющий важнейшую роль в регуляции процессов пролиферации, выживания, роста, метаболизма клетки [9].

Антиоксиданты. Витамин E входит в липидную фракцию клеточных мембран. Он подавляет выработку липидных перекисей [32], при окислительном стрессе в эксперименте спо-

увеличивать скорость окисления СЖК [2]. Представляется перспективным исследование влияния на течение НАЖБП гемфиброзила — мало-токсичного производного клофибрата.

Статины подавляют синтез холестерина в печени и вторично повышают плотность рецепторов к липопротеидам низкой плотности на гепатоцитах; кроме того, в различной степени они угнетают сборку и секрецию ЛПОНП в кровотоке. В ряде исследований показано, что терапия статинами способствует улучшению гистологической картины при НАЖБП.

Заключение

Таким образом, в последние годы складывается научное направление, объясняющее повреждение клеточных органелл при НАЖБП токсическим влиянием избытка насыщенных жирных кислот. При этом в гепатоцитах наблюдается изменение

активности некоторых ферментов и регуляторных молекул, что в целом повышает проапоптотический потенциал.

Липоапоптоз рассматривается как кардинальный признак НАЖБП, а СЖК — как активаторы программированной гибели гепатоцитов. В рамках «липотоксического стресса» достаточно отчетливо показана роль генетической предрасположенности.

Вместе с тем не все аспекты теории «липотоксичности» нашли сегодня объяснение. В патогенезе НАЖБП важную роль играют также другие повреждающие факторы, такие как окислительный стресс и др., поэтому в настоящее время правомерно существование теории «множественных параллельных толчков» (рис. 3).

Дальнейшее изучение молекулярных событий при липотоксическом стрессе, возможно, откроет новую страницу в лечении жировой болезни печени.

Список литературы*

1. Интернет-сайт URL: http://www.erudition.ru/referat/printref/id.57490_1.html — 12 июля 2011г.
1. Internet- site URL: http://www.erudition.ru/referat/printref/id.57490_1.html - July, 12 2011.
2. Интернет-сайт URL: <http://www.medbiol.ru> — 12 июля 2011г.
2. Internet-site URL: <http://www.medbiol.ru> — July, 12 2011
3. Albano E, Mottaran E, Vidali M, et al. Immune response towards lipid peroxidation products as a predictor of progression of non-alcoholic fatty liver disease to advanced fibrosis. *Gut*. 2005; 54(7): 987–93.
4. Allard JP, Aghdassi E, Mohammed S, et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver (NAFLD): a cross-sectional study. *J Hepatol*. 2008; 48(2): 300–7.
5. Barreyro FJ, Kobayashi S, Bronk SF, et al. Transcriptional regulation of Bim by FoxO3a mediates hepatocyte lipoapoptosis. *J Biol Chem*. 2007; 282(37): 27141–54.
6. Caballero F, Fernández A, Matías N, et al. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J Biol Chem*. 2010; 285(24): 18528–36.
7. Cazanave S, Gores G. Mechanisms and clinical implications of hepatocyte lipoapoptosis. *Clin Lipidol*. 2010; 5(1): 71–85.
8. Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(8): 1497–502.
9. Chamulitrat W, Burhenne J, Rehlen T, et al. Bile salt-phospholipid conjugate ursodeoxycholic lysophosphatidylethanolamide as a hepatoprotective agent. *Hepatology*. 2009; 50(1): 143–54.
10. Charlton M, Viker K, Krishnan A, et al. Differential expression of lumican and fatty acid binding protein-1: new insights into the histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 49(4): 1375–84.
11. Chavin KD, Yang S, Lin HZ, et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem*. 1999; 274: 5692–700.
12. Cheung O, Sanyal AJ. Recent Advances in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26(3): 202–8.
13. Chtioui H, Semela D, Ledermann M, et al. Expression and activity of the cytochrome P450 2E1 in patients with nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. *Liver Int*. 2007; 27(6): 764–71.
14. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009; 13(4): 545–63.
15. Czaja MJ. The future of GI and liver research: editorial perspectives. III. JNK/AP-1 regulation of hepatocyte death. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 284(6): 875–9.
16. Davail S, Rideau N, Bernadet MD, et al. Effects of dietary fructose on liver steatosis in overfed mule ducks. *Horm Metab Res*. 2005; 37(1): 32–5.
17. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? *Gastroenterology*. 1998; 114: 842–45.
18. de Almeida IT, Cortez-Pinto H, Fidalgo G, et al. Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Nutr*. 2002; 21(3): 219–23.
19. Desvergne B. PPARs special issue: anchoring the present to explore the future. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1771(8): 913–4.
20. Diraison F, Moulin P, Beylot M. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and re-esterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab*. 2003; 29(5): 478–85.
21. Dong H, Wang J, Li C, et al. The phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene V175M single nucleotide polymorphism confers the susceptibility to NASH in Japanese population. *J Hepatol*. 2007; 46(5): 915–20.
22. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005; 115(5): 1343–51.
23. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(12): 1537–43.
24. Echtay KS, Murphy MP, Smith RA, et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling protein 2 from the matrix side. Studies using targeted antioxidants. *J Biol Chem*. 2002; 277.
25. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of

- human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2003; 125(2): 437–43.
26. *Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al.* Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology*. 2004; 40(1): 185–94.
 27. *Feldstein AE, Werneburg NW, Li Z, et al.* Bax inhibition protects against free fatty acid-induced lysosomal permeabilization. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290(6): 1339–46.
 28. *Flamment M, Kammoun HL, Hainault I, et al.* Endoplasmic reticulum stress: a new actor in the development of hepatic steatosis. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21 (Issue 3): 239–46.
 29. *Fromenty B, Robin MA, Igoudjil A, et al.* The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab*. 2004; 30(2): 121–38.
 30. *Haddad Y, Vallerand D, Brault A, Haddad PS.* Antioxidant and hepatoprotective effects of silibinin in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009 Nov 1. [Epub ahead of print – www.pubmed.com].
 31. *Hardwick JP, Osei-Hyiaman D, Wiland H, et al.* PPAR/RXR regulation of fatty acid metabolism and fatty acid ω -hydroxylase (CYP4) isozymes: Implications for prevention of lipotoxicity in fatty liver disease. *PPAR Res*. 2009; 9527–34.
 32. *Herrera E, Barbas C.* Vitamin E: Action, metabolism and perspectives. *J Physiol Biochem*. 2001; 57: 43–56.
 33. *Ikura Y, Ohsawa M, Suekane T, et al.* Localization of oxidized phosphatidylcholine in nonalcoholic fatty liver disease: impact on disease progression. *Hepatology*. 2006; 43(3): 506–14.
 34. *Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, et al.* Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *Clin Sci (Lond)*. 2011; 121(4): 179–89.
 35. *Kidd P, Head K.* A review of the bioavailability and clinical efficacy of milk thistle phytosome: a silybin-phosphatidylcholine complex (Siliphos). *Altern Med Rev*. 2005; 10: 193–203.
 36. *Kodama Y, Brenner DA.* C-Jun N-terminal kinase signaling in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: multiple roles in multiple steps. *Hepatology*. 2009; 49(1): 6–8.
 37. *Leclercq IA, Farrell GC, Field J, et al.* CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest*. 2000; 105:1067–75.
 38. *Li Z, Berk M, McIntyre TM, et al.* The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity. *Hepatology*. 2008; 47(5): 1495–503.
 39. *Li ZZ, Berk M, McIntyre TM, et al.* Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease: role of stearoyl-CoA desaturase. *J Biol Chem*. 2009; 284(9): 5637–44.
 40. *Lieber CS.* The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev*. 2004; 36(3–4): 511–29.
 41. *Listenberger LL, Han X, Lewis SE, et al.* Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(6): 3077–82.
 42. *Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, et al.* A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(10): 930–35.
 43. *Makeham MA, Dovey SM, County M, Kidd MR.* An international taxonomy for errors in general practice: a pilot study. *Med J Aust*. 2002; 177: 68–72.
 44. *Malhi H, Bronk SF, Werneburg NW, et al.* Free fatty acids induce JNK-dependent hepatocyte lipoapoptosis. *J Biol Chem*. 2006; 281(17): 12093–101.
 45. *Malhi H, Gores GJ.* Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008; 28(4): 360–9.
 46. *Manna SK, Mukhopadhyay A, Van NT, Aggarwal BB.* Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis. *J Immunol*. 1999; 163: 6800–9.
 47. *Mari M, Caballero F, Colell A, et al.* Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. *Cell Metab*. 2006; 4(3): 185–98.
 48. *Mas E, Danjoux M, Garcia V, et al.* IL-6 deficiency attenuates murine diet-induced non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One*. 2009; 4(11): 792–9.
 49. *McClain CJ, Mokshagundam SP, Barve SS, et al.* Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*. 2004; 34: 67–79.
 50. *Mu YM, Yanase T, Nishi Y, et al.* Saturated FFAs, palmitic acid and stearic acid, induce apoptosis in human granulosa cells. *Endocrinology*. 2001; 142(8): 3590–7.
 51. *Nair J, Srivatanakul P, Haas C, et al.* High urinary excretion of lipid peroxidation-derived DNA damage in patients with cancer-prone liver diseases. *Mutat Res*. 2010; 683: 23–8.
 52. *Neuschwander-Tetri BA.* Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010; 52(2): 774–88.
 53. *Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al.* Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008; 48(6): 993–9.
 54. *Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al.* Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and Type 2 diabetes. *Science*. 2004; 306(5695): 457–61.
 55. *Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al.* Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of Type 2 diabetes. *Science*. 2006; 313(5790): 1137–40.
 56. *Paris F, Grassme H, Cremesti A, et al.* Natural ceramide reverses Fas resistance of acid sphingomyelinase^{-/-} hepatocytes. *J Biol Chem*. 2001; 276(11): 8297–305.
 57. *Parrino J, Hotchkiss RS, Bray M.* Prevention of immune cell apoptosis as potential therapeutic strategy for severe infections. *Emerging Infect Dis*. 2007; 13(2): 191–8.
 58. *Perlemuter G, Davit-Spraul A, Cosson C, et al.* Increase in liver antioxidant enzyme activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2005; 25(5): 946–53.
 59. *Pessayre D.* Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22 suppl 1: 20–7.
 60. *Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C.* Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med*. 2009; 9(3): 299–314.
 61. *Puri P, Baillie RA, Wiest MM, et al.* A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007; 46(4): 1081–90.
 62. *Puri P, Wiest MM, Cheung O, et al.* The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2009; 50(6): 1827–38.
 63. *Robertson G, Leclercq I, Farrell GC.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 281(5): 1135–9.
 64. *Sakurai K, Cederbaum AI.* Oxidative stress and cytotoxicity induced by ferric-nitrosyltriacetate in HepG2 cells that express cytochrome P450 2E1. *Mol Pharmacol*. 1998; 54: 1024–35.
 65. *Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al.* Non-alcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001; 120(5): 1183–92.
 66. *Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(18): 1675–85.
 67. *Schroeder F, Petrescu AD, Huang H, et al.* Role of fatty acid binding proteins and long chain fatty acids in modulating nuclear receptors and gene transcription. *Lipids*. 2008; 43(1): 1–17.

68. *Seki S, Kitada T, Sakaguchi H*. Clinicopathological significance of oxidative cellular damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *Hepatol Res*. 2005; 33(2): 132–4.
69. *Shaker E, Mahmoud H, Mnaa S*. Silymarin, the antioxidant component and *Silybum marianum* extracts prevent liver damage. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48: 803–6.
70. *Singh R, Wang Y, Xiang Y*, et al. Differential effects of JNK1 and JNK2 inhibition on murine steatohepatitis and insulin resistance. *Hepatology*. 2009; 49(1): 87–96.
71. *Sugden MC, Holness MJ*. Role of nuclear receptors in the modulation of insulin secretion in lipid-induced insulin resistance. *Biochem Soc Trans*. 2008; 36(5): 891–900.
72. *Sugden MC, Zariwala MG, Holness MJ*. PPARs and the orchestration of metabolic fuel selection. *Pharmacol Res*. 2009; 60(3): 141–50.
73. *Svegliati-Baroni G, Candelaresi C, Saccomanno S*, et al. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor- α and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury. *Am J Pathol*. 2006; 169(3): 846–60.
74. *Syn WK, Yang L, Chiang DJ*, et al. Genetic differences in oxidative stress and inflammatory responses to diet-induced obesity do not alter liver fibrosis in mice. *Liver Int*. 2009; 29(8): 1262–72.
75. *Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ*. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008; 9(3): 231–41.
76. *Tilg H, Moschen AR*. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010; 52(5): 1836–46.
77. *Urano F, Wang X, Bertolotti A*, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*. 2000; 287(5453): 664–6.
78. *Wang D, Wei Y, Pagliassotti MJ*. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. *Endocrinology*. 2006; 147(2): 943–51.
79. *Wang XG, Lin B, Kidder JM*, et al. Effects of environmental changes on expression of the oligopeptide permease (opp) genes of *Borrelia burgdorferi*. *J Bacteriol*. 2002; 184: 6198–206.
80. *Weltman MD, Farrell GC, Hall P*, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1998; 27(1): 128–33.
81. *Witek RP, Stone WC, Karaca FG*, et al. Pan-caspase inhibitor VX-166 reduces fibrosis in an animal model of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2009; 50(5): 1421–30.
82. *Yamaguchi H, Wang HG*. CHOP is involved in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis by enhancing DR5 expression in human carcinoma cells. *J Biol Chem*. 2004; 279(44): 45495–502.
83. *Yamaguchi K, Yang L, McCall S*, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007; 45(6): 1366–74.
84. *Yamamoto K, Ichijo H, Korsmeyer SJ*. BCL-2 is phosphorylated and inactivated by an ASK1/Jun N-terminal protein kinase pathway normally activated at G(2)/M. *Mol Cell Biol*. 1999; 19(12): 8469–78.
85. *Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C*, et al. A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obes Surg*. 2008; 18(11): 1430–37.

УДК 616.348-006.6-02:616.348-002.44

Особенности возникновения и течения рака толстой кишки на фоне язвенного колита

И.Л. Халиф, В.Н. Кашников, А.В. Гусев, О.В. Головенко,
К.В. Болихов, Л.Л. Капуллер, А.Н. Кузнецов, А.В. Васильченко
(ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздравсоцразвития РФ)

Features of development and progression of colorectal cancer on a background of ulcerative colitis

I.L. Khalif, V.N. Kashnikov, A.V. Gusev, O.V. Golovenko, K.V. Bolikhov, L.L. Kapuller,
A.N. Kuznetsov, A.V. Vasilchenko

Цель исследования. Изучить особенности развития и течения *рака толстой кишки* (РТК) у пациентов с *язвенным колитом* (ЯК), а выявить группы риска в развитии РТК на фоне ЯК.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 65 пациентов (2,1%) из 3154 больных ЯК, у которых был установлен диагноз РТК (находились на лечении в ФГБУ ГНЦ колопроктологии с 1981 по 2010 г.).

Результаты. Диагноз ЯК установлен в возрасте до 10 лет у 5 (7,7%) пациентов, от 10 до 19 лет – у 16 (24,6%), 20–29 лет – у 27 (41,5%), 30–39 лет – у 4 (6,2%), 40–49 лет – у 6 (9,2%), от 50 лет и старше – у 7 (10,8%).

Левостороннее поражение выявлено у 8 (12,3%) больных, проктит – у 8 (12,3%), тотальное поражение толстой кишки – у 49 (75,4%). Хроническое рецидивирующее течение установлено в 49 (75,4%) случаях. Длительность анамнеза ЯК на момент выявления РТК составила: до 5 лет – у 6 (9,2%) пациентов, 6–10 лет – у 10 (15,4%), 11–15 лет – у 18 (27,7%), 16–20 лет – у 9 (13,8%), 21–25 лет – у 6 (9,2%), 26–30 лет – у 14 (21,5%), 31–35 лет – у 2 (5,1%).

Опухоль локализовалась у 30 (46,2%) больных в прямой кишке, у 8 (12,3%) в слепой кишке, у 13

Aim of investigation. To study features of development and course of *colorectal cancer* (CRC) in patients with *ulcerative colitis* (UC), and to determine risk groups for CRC on a background of UC.

Material and methods. Retrospective analysis of 65 cases with diagnosed CRC (2,1%) of 3154 patients with UC (treated in The State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia from 1981 to 2010).

Results. UC was diagnosed at the age of under 10 years in 5 patients (7,7%), from 10 to 19 years – in 16 (24,6%), 20–29 years – in 27 (41,5%), 30–39 years – in 4 (6,2%), 40–49 years – in 6 (9,2%), from 50 years and over – in 7 (10,8%).

The left-side lesion was revealed in 8 patients (12,3%), proctitis – in 8 (12,3%), total involvement of the large intestine – in 49 (75,4%). Chronic relapsing course was observed in 49 cases (75,4%). Duration of UC past history at the moment of CRC diagnosis was: less than 5 years – in 6 patients (9,2%), 6–10 years – in 10 (15,4%), 11–15 years – in 18 (27,7%), 16–20 years – in 9 (13,8%), 21–25 years – in 6 (9,2%), 26–30 years – in 14 (21,5%), 31–35 years – in 2 (5,1%).

The tumor was localized in rectum in 30 cases (46,2%), in the caecum in 8 cases (12,3%), in sigmoid colon – in 13 (20,0%), in ascending colon, left flexure

Халиф Игорь Львович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ ГНЦК

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

Гусев Александр Витальевич – аспирант кафедры колопроктологии ФГБУ ГНЦК. Контактная информация: gusev_av@mail.ru, gnck@tsr.ru; 123423, Москва, ул. Саляма Адила, д. 2

Головенко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

Болихов Кирилл Валерьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель хирургической группы отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

Капуллер Леонард Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель патоморфологической лаборатории

Кузнецов А. Н. – заведующий отделом эндоскопической диагностики и хирургии

Васильченко А. В. – научный сотрудник отдела эндоскопической диагностики и хирургии

(20,0%) в сигмовидной ободочной кишке, у 4 (6,2%) в восходящей ободочной, левом изгибе и нисходящей ободочной кишке соответственно. У 1 (1,5%) пациента она локализовалась в правом изгибе и у 1 (1,5%) в поперечной ободочной кишке. У 12 человек (18,5%) РТК носил характер первично-множественного процесса с выявлением до 5 опухолей в различных отделах толстой кишки в стадии T4N0M0.

В 7 (10,8%) случаях из 65 признаков дисплазии эпителия кишки не выявлено, в 24 (36,9%) наблюдалась умеренная и в 34 (52,3%) – значительная дисплазия.

У 32 (49,0%) больных структура опухоли носила характер умереннодифференцированной аденокарциномы, по 7 (10,8%) больных имели слизистую и мало дифференцированную аденокарциному, 6 (9,2%) – тубулярно-ворсинчатую аденому, 9 (13,8%) – хорошо дифференцированную аденокарциному и 4 (6,2%) – перстневидно-клеточный рак. По классификации TNM опухоль в стадии T4 выявлена у 48 (73,8%) пациентов, T3 – у 15 (23,1%), T2 – у 2 (3,1%); N0 – у 56 (86,2%), N+ у 9 (13,8%). У 6 (6,2%) больных обнаружены отдаленные метастазы.

Выживаемость в течение 1 года после операции составила 100%, в течении 5 лет – 76,9%.

Выводы. Риск развития РТК, по-видимому, прямо зависит от продолжительности воспалительного процесса в кишке, экспоненциально возрастающая после 10 лет течения заболевания. Сочетанное влияние продолжительности болезни и протяженности ЯК в кишке повышает вероятность развития РТК в несколько раз. Было выявлено наличие двух пиков заболевания РТК – у больных с длительностью анамнеза ЯК от 11 до 15 лет и от 26 до 30 лет.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит и болезнь Крона, рак толстой кишки.

and descending colon respectively in 4 (6,2%). In 1 patient (1,5%) tumor was localized in the right flexure and in 1 (1,5%) – in transverse colon. In 12 patients (18,5%) CRC was characterized by primary multifocal with up to 5 tumors in different regions of the large intestine in T4N0M0 stage.

In 7 (10,8%) cases of 65 the signs of dysplasia of intestinal epithelium were not revealed, in 24 (36,9%) dysplasia of moderate degree and in 34 (52,3%) – high degree was observed.

In 32 patients (49,0%) the type of tumor was moderately-differentiated adenocarcinoma, 7 patients (10,8%) had mucous and poorly differentiated adenocarcinoma, 6 (9,2%) – tubular-villous adenoma, 9 (13,8%) – well-differentiated adenocarcinoma and 4 (6,2%) – goblet-cell cancer. According to TNM classification tumor at T4 stage was revealed in 48 (73,8%) patients, T3 – in 15 (23,1%), T2 – in 2 (3,1%); N0 – in 56 (86,2%), N+ in 9 (13,8%). In 6 (6,2%) patients distant metastases were found.

All patients survived for 1 year after operation (100%), 5-years survival rate was 76,9%.

Conclusions. The risk of CRC development, apparently, directly depends on duration of intestinal inflammatory process, growing exponentially after 10 years of disease history. Combined effect of disease duration and UC intestinal extent increases probability of CRC development several times. Presence of two peaks of CRC development – at patients with 11 to 15 years of UC past history and from 26 to 30 years has been revealed.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis and Crohn's disease, colorectal cancer.

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся неспецифическим воспалением в слизистой оболочке.

Одним из серьезных осложнений ЯК является риск малигнизации и развития *рака толстой кишки* (РТК). Необходимо отметить, что за последние годы наблюдается рост числа больных ЯК и РТК во всех экономически развитых странах мира.

В течение первых лет после постановки диагноза ЯК риск возникновения РТК сравним с таковым в общей популяции. Повышение риска отмечается только через 8–10 лет после начала заболевания [5]. Больные с длительным анамнезом ЯК имеют более высокие показатели такого риска, чем в среднем в популяции. В различных исследованиях совокупный риск возникновения РТК через 25 лет после начала ЯК оценивается в 3,1–9,0%. Некоторые исследователи сообщают о совокупном риске, превышающем 34% [15]. Величина этого риска до сих пор обсуждается [4].

В самом крупном к настоящему времени исследовании с проведением профилактической колоноскопии в группе высокого риска, имеющих распространенный колит (600 пациентов за 40-летний период), кумулятивная доля РТК в зависимости от длительности колита составила 2,5% за 10 лет, 2,5% за 20 лет, 7,6% – за 30 лет и 10,8% – за 40 лет [4].

А. Ekblom и соавт. [8] рассчитали стандартизованное относительное увеличение риска развития РТК среди больных ЯК: при проктите оно составило 1,7%, при распространении болезни за пределы прямой кишки, но не дальше правого изгиба – 2,8%, а при тотальном поражении – 14,8%. Кроме того, к независимым факторам риска причислены: наличие РТК в семейном анамнезе [3], развитие *первичного склерозирующего холангита* (ПСХ) [12] или ретроградного илеита (backwash ileitis) [11]. Наличие активного воспалительного процесса, подтвержденного гистологически, также может быть дополнительным независимым фактором риска, в то время как

клиническая активность заболевания, определяемая как частота обострений, по всей видимости, не коррелирует с повышенной опасностью развития РТК [13].

В любом из проведенных исследований отмечается четкий сдвиг заболеваемости РТК в сторону лиц молодого возраста: средний возраст заболевших — 30–45 лет [4]. Вероятнее всего, это связано с тем, что ЯК сам по себе поражает молодых людей в возрасте 20 лет и моложе. Поэтому к моменту возникновения РТК больные уже имеют длительный анамнез заболевания, что служит одним из основных факторов риска [2].

К числу главных причин развития РТК относят протяженность поражения толстой кишки. Безусловно, самая высокая вероятность злокачественной трансформации — у больных тотальным ЯК. В отличие от спорадического РТК рак, возникающий на фоне ЯК, примерно с одинаковой вероятностью поражает разные сегменты толстой кишки, но чаще имеет мультицентрический, инфильтративный характер роста, а также более высокую степень злокачественности на момент постановки диагноза. Если в общей группе больных ЯК риск развития рака в 8 раз превышает популяционный показатель, то при тотальном поражении кишки он выше в 19 раз и составляет 17–19%, при этом опухоли чаще развиваются в поперечной ободочной и правых отделах толстой кишки. При левостороннем ЯК риск развития РТК в 4 раза выше, чем в общей популяции, а при дистальном колите — в 1,5 раза [10].

Еще одним из немаловажных факторов, способствующих развитию РТК при ЯК, является ПСХ, который регистрируется в 2–5% случаев и считается системным проявлением ЯК [7]. Доказано, что РТК возникает при тотальном ЯК с ПСХ у 9% больных при длительности заболевания 10 лет, у 31% пациентов с 20-летним анамнезом заболевания и у 50% после 25 лет течения ЯК по сравнению с 2; 5 и 10% соответственно в группах больных с такой же длительностью ЯК, но без ПСХ. Предполагается, что нарушение желчеобразования и неполноценность состава желчи при патологии печени участвуют в канцерогенезе [12].

К факторам развития РТК относится также степень дисплазии. Известно, что дисплазия любой степени имеет 74%-ную чувствительность и специфичность для развития РТК, в то время как в серии исследований, проведенных в клинике Mayo, дисплазия высокой степени характеризовалась более низкой чувствительностью (34%) при 98% специфичности для выявления рака. В последнем мета-анализе было установлено, что дисплазия низкой степени ассоциирована с 9-кратным увеличением риска развития РТК и 12-кратным риском развития запущенной опухоли [20]. Поэтому обнаружение дисплазии низкой степени

означает существенный риск: такая находка имеет важное прогностическое значение [4].

Разные авторы, для описания неопластической перестройки слизистой оболочки, которая почти всегда сопровождает рак толстой кишки при ЯК, часто используют термины «предрак», «предраковые изменения», «дисплазия» (с последующим описанием степени ее выраженности — умеренная, тяжелая, резко выраженная и т. д.) и «аденоматозный эпителий» [16]. Чтобы упорядочить терминологию, используемую при описании гистологических изменений, свидетельствующих о высокой степени риска развития рака, международная группа экспертов разработала основные принципы определения дисплазии и степени ее выраженности, а также классификацию ее форм. Согласно этой классификации [17], термин «дисплазия» подразумевает изменения эпителия, которые представляются несомненно неопластическими и, следовательно, могут трансформироваться прямо в карциному с инвазивным ростом. Имеются в виду аденоматозные и ворсинчатые изменения слизистой и клеточные модификации, включая плеоморфизм и стратификацию гиперхромных ядер, потерявших нормальную полярность.

При оценке дисплазии может быть дан отрицательный, неопределенный или положительный ответ. Отрицательная категория включает реактивные или регенеративные изменения, требующие с клинических позиций регулярного (например, ежегодного) наблюдения за больным. Положительная подразделяется на два вида: 1) резко выраженная дисплазия, при которой следует серьезно рассмотреть вопрос о колэктомии, и 2) слабо выраженная дисплазия, которая требует ранней повторной биопсии и, возможно, хирургического вмешательства, особенно при сочетании с макроскопическими изменениями [18]. Ответ считается неопределенным, когда перестройка эпителия выходит за пределы регенеративных сдвигов, обычных для острого воспалительного процесса, или когда наблюдается аномальный характер роста (папиллярная гиперплазия, неполное созревание клеток) в сочетании с воспалением фолликулов. Неопределенные ответы можно разделить на предположительно воспалительную реакцию, предположительно неопластическую и без тенденции к той или другой. В таких случаях требуется частая повторная биопсия для более точной оценки морфологической картины.

Резко выраженная дисплазия характеризуется прежде всего клеточными изменениями эпителия, сравнимыми с таковыми при преинвазивной неопластической трансформации в других органах, например в шейке матки или бронхах.

Дисплазия обычно, но не всегда, проявляется в виде ворсинчатого или железистого роста, как и при «неколитных» аденомах. В. Morson и L.S.G. Pang [14] первыми выдвинули концепцию

предрака, в 20% случаев они обнаружили дисплазию в эпителии слизистой толстой кишки, резецированной по поводу ЯК, длившегося более 10 лет. В то же время при сочетании карциномы с колитом эпителиальная дисплазия наблюдается в 100% случаев. Есть мнение: поскольку ЯК не ведет неизбежно к развитию рака, то было бы неправильно делать вывод, что он обязательно переходит в злокачественное новообразование [1].

С другой стороны, в ряде работ показано, что, по крайней мере, у половины больных, которые были оперированы по поводу диагностированного при биопсии предрака, в резецированной кишке обнаруживаются один или несколько фокусов инвазивного рака. Особенно четко это подтверждалось, когда дисплазия сочеталась с эндоскопически или рентгенологически выявленным инфильтратом. Хотя дисплазия при ЯК выражена слабее, чем при инвазивной карциноме, развившейся на фоне колита, гистологически их трудно различить за исключением самого факта инвазии, а их макроскопические признаки также могут быть сходны.

Дисплазию можно обнаружить в участках слизистой оболочки, внешне не отличимых от других участков, типичных для хронического ЯК. Утолщение стенки кишки и ее сужение обычно не наблюдаются при предраке, однако исследование послеоперационного материала выявляет возвышенные и ригидные участки, выступающие на фоне атрофичной «непредраковой» слизистой. Можно видеть полиповидные разрастания, но макроскопически отличить неопластический процесс от образования полипов сложно. Диагностическая ценность выявления дисплазии как достоверного признака рака может быть снижена допущением ошибки при биопсии, активностью болезни и характером атипии, вызванной тяжелым воспалением [19].

Распознавание РТК, развивающегося на фоне ЯК, осложняется тем, что клинически опухоль протекает под маской колита и не проявляется патогномичными симптомами. Признано, что при ЯК раку предшествует дисплазия, и это служит основанием для регулярных обследований с применением колоноскопии и множественной биопсии (как минимум 1 раз в год), особенно у лиц с 10-летним и более анамнезом ЯК. Дополнительные методы могут включать цитологические исследования, поиск отклонений ДНК, иммуногистохимические методы, которые направлены на поиск генетических дефектов [9].

Прогноз для пациентов с РТК, осложняющим ЯК, в целом рассматривается как худший, чем при sporadическом РТК. В отчете клиники Mayo за период с 1976 по 1996 г. для 290 пациентов с ВЗК-ассоциированным РТК (241 — ЯК, 49 — болезнь Крона) было подобрано такое же число

пациентов со sporadическим РТК, сопоставимых по возрасту и полу: 55% опухолей, связанных с ВЗК, располагались дистальнее левого изгиба в отличие от 78% для sporadического РТК. Однако за время наблюдения, в среднем составившего 5 лет, практически одинаковое количество больных умерло от РТК: 163 пациента с ВЗК (56%) и 164 со sporadическим РТК (57%). Пятилетняя выживаемость составила 54% в группе ВЗК-РТК и 53% в группе sporadического РТК ($p=0,94$) [6]. Эти данные не противоречат опыту госпиталя St Mark's. В самом большом исследовании с проведением наблюдательных колоноскопий у 30 (5%) пациентов из 600 развился РТК, а пятилетняя выживаемость составила 73,3% [4].

Целью данной работы явилось изучение особенностей развития и течения РТК у пациентов с ЯК, а также выявление группы риска возникновения РТК на фоне ЯК.

Материал и методы исследования

В исследование из 3154 больных ЯК, находившихся на лечении в ФГБУ ГНЦ колопроктологии с 1981 по 2010 г., включено 65 пациентов (2,1%), у которых был установлен диагноз РТК.

В обследуемую группу вошли 28 (43,1%) мужчин и 37 (56,9%) женщин в возрасте от 10 лет до 81 года, средний $46,7 \pm 14,1$ года: от 10 до 19 лет — 1 (1,5%) пациент, 20–29 лет — 10 (15,4%), 30–39 лет — 17 (26,2%), 40–49 лет — 12 (18,5%), 50 лет и старше — 25 (38,5%).

Результаты исследования и их обсуждение

Мы проанализировали данные анамнеза у пациентов этой группы. ЯК в возрасте до 10 лет диагностирован у 5 (7,7%) больных, от 10 до 19 лет — у 16 (24,6%), 20–29 лет — у 27 (41,5%), 30–39 лет — у 4 (6,2%), 40–49 лет — у 6 (9,2%), от 50 лет и старше — у 7 (10,8%), т. е. преимущественно в возрастной группе 20–29 лет. Средний возраст пациентов на момент установления диагноза ЯК $29,4 \pm 15,6$ года (рис. 1).

Длительность анамнеза ЯК на момент выявления РТК составила: до 5 лет — у 6 (9,2%) пациентов, 6–10 лет — у 10 (15,4%), 11–15 лет — у 18 (27,7%), 16–20 лет — у 9 (13,8%), 21–25 лет — у 6 (9,2%), 26–30 лет — у 14 (21,5%), 31–35 лет — у 2 (5,1%), в среднем 17,3 года.

Анализ продолжительности течения ЯК позволил выделить два пика, в которых отмечается увеличение частоты возникновения РТК на фоне ЯК. Это относится к пациентам с длительностью анамнеза 11–15 лет от момента начала заболевания — 27,7% (18 больных), а также с длительностью анамнеза 26–30 лет — 21,5% (14 больных) — рис. 2.

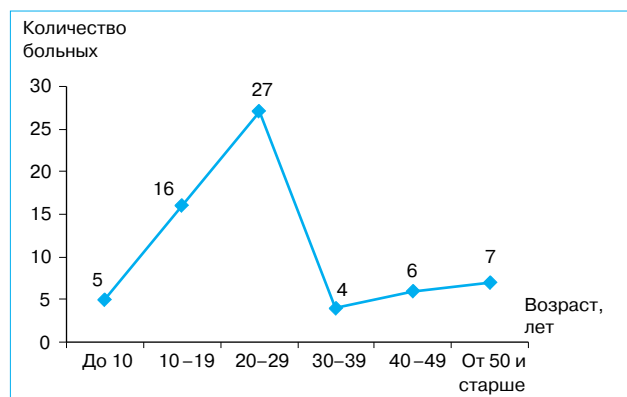


Рис. 1. Возраст установления диагноза ЯК

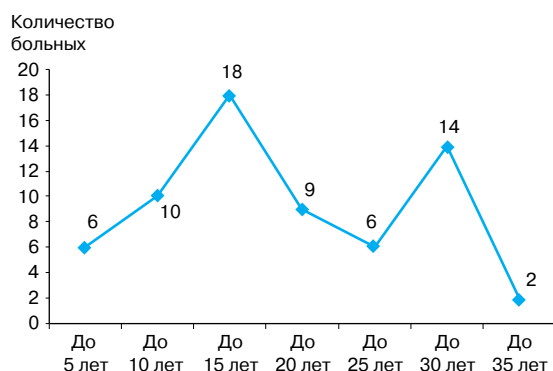


Рис. 2. Зависимость заболевания РТК от длительности ЯК

Выяснилось, что у 16 (24,6%) пациентов ЯК носил хроническое непрерывное течение, а у 49 (75,4%) — хроническое рецидивирующее.

Левостороннее поражение толстой кишки было у 8 (12,3%) больных, проктит — у 8 (12,3%), тотальное поражение — у 49 (75,4%).

Во всех случаях опухоль носила злокачественный характер с локализацией у 30 (46,2%) пациентов в прямой кишке, у 8 (12,3%) в слепой кишке, у 13 (20,0%) в сигмовидной ободочной кишке, у 4 (6,2%) в восходящей ободочной, левом изгибе и нисходящей ободочной кишке соответственно; у 1 (1,5%) больного она находилась в правом изгибе и у 1 (1,5%) в поперечной ободочной кишке.

У 12 пациентов (18,5%) РТК носил характер первично-множественного процесса, с выявлением до 5 опухолей в различных отделах толстой кишки (табл. 1.).

Из табл. 1 видно, что РТК чаще всего развивался в прямой кишке (46,2%). При этом при изучении локализации опухоли в прямой кишке выявлено, что в верхнеампулярном отделе она определялась у 10 (15,4%) больных, в среднеампулярном — у 10 (15,4%) и в нижнеампулярном — также у 10 (15,4%).

По данным гистологических исследований удаленного препарата, получены следующие результаты: у 7 (10,8%) больных из 65 признаков дисплазии эпителия кишки не выявлено, у 24 (36,9%) наблюдалась умеренная и у 34 (52,3%) — значительная дисплазия. Таким образом, можно сказать, что наличие дисплазии эпителия кишки у больных ЯК является predisposing фактором для развития РТК и требует более активного наблюдения этих пациентов.

У 32 (49,0%) обследуемых структура опухоли носила характер умереннодифференцированной аденокарциномы, по 7 (10,8%) больных имели слизистую и малодифференцированную аденокарциному, 6 (9,2%) — тубулярно-ворсинчатую аденокарциному, 9 (13,8%) — хорошо дифференцированную аденокарциному и 4 (6,2%) — перстневидно-кле-

Таблица 1

Локализация опухоли при первично-множественном процессе

Количество пациентов	Локализация опухоли				
1	Восходящая ободочная кишка	Правый изгиб ободочной кишки	Поперечная ободочная кишка	Сигмовидная ободочная кишка	Прямая кишка
1	Нисходящая ободочная кишка	Прямая кишка	—	—	—
1	Слепая кишка	Восходящая ободочная кишка	—	—	—
1	Поперечная ободочная кишка	Нисходящая ободочная кишка	Прямая кишка	—	—
1	Слепая кишка	Сигмовидная ободочная кишка	—	—	—
1	Восходящая ободочная кишка	Прямая кишка	—	—	—
4	Сигмовидная ободочная кишка	Прямая кишка	—	—	—
1	Восходящая ободочная кишка	Поперечная ободочная кишка	—	—	—
1	Поперечная ободочная кишка	Сигмовидная ободочная кишка	—	—	—

Таблица 2

Характеристика локализации и степени дисплазии у больных ЯК в двух группах пациентов

Показатель	Длительность ЯК, лет	
	10–15, n=18	25–30, n=14
Дисплазия эпителия	Умеренная (13) Значительная (4) Нет дисплазии (1)	Умеренная (6) Значительная (6) Нет дисплазии: (2)
Локализация опухоли	Слепая кишка (5) Восходящая ободочная кишка (1) Левый изгиб ободочной кишки (2) Нисходящая ободочная кишка (3) Верхнеампулярный отдел прямой кишки (3) Среднеампулярный отдел прямой кишки (4)	Слепая кишка (3) Дистальная треть сигмовидной кишки (4) Нижнеампулярный отдел прямой кишки (7)
Характер опухоли	Перстневидноклеточный рак (1) Слизистая аденокарцинома (3) Малодифференцированная аденокарцинома (2) Малодифференцированная аденокарцинома (10) Хорошодифференцированная аденокарцинома (2)	Ворсинчатая аденома (1) Слизистая аденокарцинома (1) Умереннодифференцированная аденокарцинома (7) Хорошодифференцированная аденокарцинома (5)

точный рак. По классификации TNM опухоль в стадии T4 выявлена у 48 (73,8%) пациентов, T3 – у 15 (23,1%), T2 – у 2 (3,1%); N0 – у 56 (86,2%), N+ у 9 (13,8%) больных. У 6 (6,2%) человек обнаружены отдаленные метастазы.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев опухоль была в стадии T4. Это, возможно, связано с более агрессивным ростом раковых клеток на фоне хронического воспаления нежели у пациентов без ВЗК.

В выделенных группах по длительности течения ЯК получены следующие данные, представленные в табл. 2.

У 42 (64,6%) больных выполнено оперативное вмешательство в объеме колэктомии с брюшно-анальной резекцией прямой кишки или ее резекцией по типу операции Гартмана и формированием илеостомы по Бруку. В 10 (15,4%) наблюдениях проведена колэктомия с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки (преимущественно в связи с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки). Также в 10 (15,4%) случаях осуществлена субтотальная резекция ободочной кишки, у 3 (4,6%) больных в последние 3 года выполнена колпроктэктомия с формированием J-образного тонкокишечного резервуара и наданального илео-ректального анастомоза.

Летальность в ближайшем послеоперационном периоде составила 4,6% (3 пациента). У остальных прооперированных больных послеоперационный период протекал без осложнений.

После стабилизации состояния 62 (95,4%) пациента были выписаны домой под наблюдение колопроктолога и врача-онколога. Рекомендовано проведение химио-лучевой терапии. Выживаемость в течение 1 года после операции составила 100%, в течении 5 лет – 76,9% (50 больных).

Выводы

Риск развития РТК, по-видимому, прямо зависит от продолжительности воспалительного процесса в кишке, экспоненциально возрастающая после 10 лет течения заболевания. Сочетанное влияние продолжительности болезни и протяженности ЯК в кишке повышает вероятность развития РТК в несколько раз. Было выявлено наличие двух пиков заболевания РТК – у больных с длительностью анамнеза ЯК от 11 до 15 лет и от 26 до 30 лет.

Так как раннее выявление РТК на фоне ЯК представляет большие диагностические трудности, то возникает необходимость в организации диспансерного наблюдения за больными ЯК. Одним из основных моментов, на который следует обратить внимание, является наличие дисплазии. По всей видимости, ее обнаружение должно заставить врача с большей тщательностью проводить эндоскопическое исследование и применять другие методы диагностики (определение опухолевых маркеров) либо ставить вопрос о более раннем хирургическом лечении.

Список литературы

1. Бейлис ТМ, Ярдли Джон Х. Риск развития рака толстой кишки при язвенном колите // Гастроэнтерология. — М.: Медицина, 1988. — Т. 3. — С. 111–129.
1. *Beylis T.M., Yardli John H.* Risk of colorectal cancer at ulcerative colitis // *Gastroenterology*. — М.: Medicine, 1988. — Vol. 3. — P. 111–129.
2. Куркин БВ, Капуллер ЛЛ, Маят КЕ, и др. Рак толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом // Клин. мед. — 1988. — Т. 66, № 9. — С. 108–113.
2. *Kirkin B.V., Kapuller L.L., Mayat K.E.* et al. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis // *Klin. med.* — 1988. — Vol. 66, N 9. — P. 108–113.
3. Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001; 120:1356–62.
4. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. Основанный на доказательствах Европейский консенсус по лечению язвенного колита: особые ситуации. — 2008. — С. 93–7.
5. Brostrom O, Lufberg R, Nordenval B, et al. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. An epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol*. 1987; 22:1193–9.
6. Delaunoit T, Limburg PJ, Goldberg RM, et al. Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastro Hepatol*. 2006; 4:335–42.
7. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001; 48:526–35.
8. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med*. 1990; 323:1228–33.
9. Geboes K. Ulcerative colitis and malignancy. *Acta Gastroenterol Belg*. 2000; 63(3):279–83.
10. Gyde S. Screening of colorectal cancer in ulcerative colitis: dubious benefits and high costs. *Gut*. 1990; 31:1089.
11. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001; 120:841–7.
12. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut*. 2001; 48:430–4.
13. Kewenter J, Ahlman H, Hulten L. Cancer risk in extensive ulcerative colitis. *Ann Surg*. 1978; 188:824–8.
14. Morson B, Pang LSC. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis — *Gut*. 1967; 8:423–34.
15. Pinczowski D, Ekbohm A, Baron J, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*. 1994; 107:117–20.
16. Riddell RH. The precarcinomatous lesions of ulcerative colitis. In: *The Gastrointestinal Tract*. Eds. Yardley JH, Morson BC, Abell MR. Baltimore: Williams and Wilkins, 1977:109–23.
17. Riddell RH, Goldman H, Ahren C, et al. International cooperative study of epithelial dysplasia in ulcerative colitis (UC). — *Human Pathology* (in press).
18. Schlipper W, Mitros F, Schulze K. Multiple adenocarcinomas and premalignant changes in «backwash» ileitis. *Am J Med*. 1979; 66:879–82.
19. Shelton AA, Lehman RE, Schrock TR, et al. Retrospective review of colorectal cancer in ulcerative colitis at a tertiary center. *Arch Surg*. 1996; 131:806–10.
20. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25:657–68.

УДК 616.37-002-092:616-009.7-07

Боль при панкреатите: проблема и пути решения

А.В. Охлобыстин

(ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Росздрава)

Pain in pancreatitis: issue and ways out

A.V. Okhlobystin

Цель публикации. Предоставить современные данные об особенностях болевой чувствительности при поражении поджелудочной железы (ПЖ), взаимосвязи механизмов воспаления и ноцицепции, определить основные направления в устранении боли при *хроническом панкреатите* (ХП), показать возможности использования для этого современных ферментных препаратов.

Основные положения. Хронический панкреатит – заболевание, которое проявляется особенно упорной болью по сравнению с другой гастроэнтерологической патологией. Боль в животе в наибольшей степени среди прочих симптомов определяет качество жизни больного ХП. Она может быть связана с внутрипротоковой гипертензией, вызванной как нарушением оттока панкреатического сока, так и с повышением его объема в результате усиленной стимуляции. Давление в паренхиме ПЖ повышается выше давления перфузии панкреатических капилляров и развивается ишемия.

При ХП возникает сенситизация к боли. Гистологическое исследование часто выявляет признаки повреждения нервов, медиаторы воспаления нередко могут служить медиаторами боли. Процессы сенситизации затрагивают не только нервные окончания, но и нейроны, располагающиеся в спинном и головном мозге. У больных возникают пластические изменения и в центральной нервной системе – «ремоделирование», усиливающее восприятие боли. С этим может быть связано сохранение боли после прерывания периферических путей нервной передачи или после тотальной панкреатэктомии («панкреатическая боль без поджелудочной железы»).

Диагноз ХП должен базироваться на выявлении необратимых изменений ПЖ с помощью современ-

The aim of the publication. To present the modern data on pain sensitivity at pancreatic lesion, interrelation of mechanisms of inflammation and nociception, to determine main directions in pain relief at *chronic pancreatitis* (CP), to demonstrate potentials of modern enzyme preparations for this purpose.

Original points. Chronic pancreatitis is characterized by resistant pain in comparison to other gastroenterological diseases. Abdominal pain determines quality of life of CP patient to the highest degree of all other symptoms. It can be related to intraductal hypertension caused both by pancreatic juice outflow obstruction, and by increased volume as a result of activated stimulation. Intrapancreatic parenchymal pressure is increased exceeding perfusion pressure of pancreatic capillaries that causes ischemia.

At CP there is sensitization to pain. Histological study frequently reveals signs of neural damage, inflammatory mediators often can act as pain mediators. Sensitization affect not only nerve terminals, but neurones of spinal cord and brain as well. Patients develop plastic changes in central nervous system as well, i.e. «remodeling», enhancing pain perception. This may cause pain persistence after block of peripheral nociceptive pathways or after total pancreatectomy («pancreatic pain in the without the pancreas»).

The CP diagnosis should be based on revealing of irreversible changes of the pancreas by modern radiological diagnostic methods: pancreatic enlargement 1,5 times and more, dilation, presence of strictures or severe irregularity of main pancreatic duct, calcification or parenchymal atrophy. It is also important to detect prominent ductal changes (strictures, stones), requiring endoscopic or surgical treatment as promptly as possible.

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация: okhlobystin@mail.ru

ных лучевых методов диагностики: увеличение размеров более чем в 1,5 раза, расширение, стриктуры или выраженная неравномерность просвета вирсунгова протока, кальцификация или атрофия паренхимы. Также важно максимально быстро выявить грубые протоковые изменения (стриктуры, конкременты), требующие эндоскопического или хирургического лечения.

Медикаментозная терапия в целях купирования боли включает в себя прежде всего прекращение воздействия токсических факторов и стимуляции секреции поджелудочной железы. Не меньшее значение имеет отказ от курения. Препараты панкреатических ферментов являются основой медикаментозного лечения в настоящее время. Их применение основано на существовании многочисленных механизмов отрицательной обратной связи, которые обеспечивают регуляцию панкреатической секреции. Высокое содержание протеаз в препарате «Эрмиталь» позволяет эффективно купировать боль, сократить число принимаемых капсул. Важным преимуществом является и отсутствие в его оболочке микрокапсул фталатов, которые могут быть опасны при беременности.

Помимо ферментов другим неотъемлемым компонентом лечения больных ХП являются препараты, снижающие желудочную секрецию. У многих пациентов возникает необходимость в назначении анальгетических средств. Чаще всего используют трамадол, а также сочетание пропoxифена с ацетаминифеном. Перспективным направлением в разработке средств для купирования панкреатической боли является создание блокаторов ионных каналов TRPV4 и TRPA1.

Заключение. Основой медикаментозной терапии панкреатической боли служат ферментные препараты, антисекреторные и анальгетические средства.

Ключевые слова: панкреатит, панкреатическая боль.

Medical treatment of pain includes, first of all, elimination of toxic factors and stimulations of pancreatic secretion. Smoking cessation is important no less. Pancreatic enzymes represents the basis of pharmaceutical treatment nowadays. Their application is based on multiple negative feedback mechanisms involved in pancreatic secretion regulation. The high contents of proteases in the drug «Ermital» allows to relieve pain effectively, reduce number of taken capsules per day. Absence of phthalates, which can be dangerous at pregnancy, in microtablets coating is major advantage.

Besides enzymes, antisecretory drugs represent another integral component of CP patients treatment. Many patients require prescription of analgetics. Tramadol and propoxyphene to acetaminophen combination are used most often. Development of TRPV4 and TRPA1 ionic channels blockers is perspective direction in pancreatic pain relief.

Conclusion. Drug therapy of pancreatic pain is based on digestive enzymes, antisecretory and analgetic agents.

Key words: pancreatitis, pancreatic pain.

Боль в животе — это частый симптом *хронического панкреатита* (ХП), который нередко помогает в диагностике этого заболевания. Наряду с панкреатической недостаточностью она позволяет выделить целый ряд клинических форм панкреатита. В то же время интенсивная, длительная боль в животе, нередко резистентная к применению большинства современных лекарственных препаратов, представляет собой самостоятельную проблему в лечении больных панкреатитом.

Медикаментозное лечение в случае развития болевого приступа включает в себя прежде всего прекращение воздействия токсических факторов и стимуляции секреции *поджелудочной железы* (ПЖ). При хроническом панкреатите это означает прекращение курения, приема алкоголя и острой, жареной пищи, ограничение употребления жирной пищи. Больные должны принимать пищу дробно,

по меньшей мере в 5–6 приемов. Многим пациентам, наряду с базовой терапией ХП на основе микрокапсулированных ферментов в энтеросолюбивой оболочке, требуется дополнительное назначение анальгетиков, вспомогательных препаратов (в частности, антидепрессантов). Нередко приходится использовать препараты, противоположной эффект которых окончательно не был доказан, например антиоксиданты. При доказанных тяжелых структурных изменениях ПЖ показано применение эндоскопических и хирургических методов лечения.

Течение ХП

Боль в животе наблюдается у большинства больных ХП. Обычно она локализуется в эпигастрии, иррадирует в подреберья, возникает после приема пищи, сопровождается тяжелой тошнотой

и нередко рвотой, не приносящей облегчения. При этом отсутствует какой-либо стереотип боли, патогномичный или хотя бы типичный для этого заболевания, который можно было бы назвать «болевым синдромом». У разных пациентов боль может существенно отличаться по локализации, иррадиации, интенсивности и ритму в зависимости от приема пищи.

На начальном этапе ХП боль часто эпизодическая, у больных наблюдаются длительные периоды хорошего самочувствия. Тем не менее, в периоды обострения боль может быть очень интенсивной, требующей госпитализации — нередко в хирургические отделения. Если у пациента обнаруживают признаки отека ПЖ и/или повышение уровня амилазы, обычно устанавливают диагноз «острый панкреатит». Со временем продолжительность приступов становится большей, появляются постоянные боли, в моменты их усиления все реже выявляются признаки острого воспаления ПЖ. Появляется иррадиация в поясничную область или боль нередко перемещается в спину. Динамика боли со временем также очень переменчива. Описанное многими панкреатологами спонтанное снижение интенсивности боли из-за «выгорания» ПЖ, т. е. снижения количества активной паренхимы и уменьшения способности к аутолизу, наблюдается лишь у небольшой части пациентов.

Боль в животе среди прочих симптомов в наибольшей степени определяет качество жизни больного ХП. Интересно, что не столько интенсивность болевых приступов, сколько наличие постоянной боли ухудшает как соматические, так и психологические показатели качества жизни, а также требует более частых госпитализаций пациента [8]. Интенсивность боли зависит от этиологии ХП. У больных алкогольным панкреатитом чаще встречаются более сильные и продолжительные боли, чем при панкреатите другой этиологии [3].

В патогенезе ХП процессы острого воспаления, некроза, апоптоза сменяются хроническим воспалением, активацией звездчатых клеток, фиброзом, прогрессирующим разрушением долек, протоков и островков. Возникают необратимые изменения, на выявлении которых и основана верификация этого заболевания: расширение и/или сужение панкреатических протоков, кальцификация, атрофия. Эти процессы могут занимать годы или даже десятилетия, поэтому в начале заболевания диагностика с помощью неинвазивных методов — компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) бывает крайне затруднена.

Боль при ХП имеет сложное происхождение. Наиболее часто ее связывают с возникновением внутрипротоковой гипертензии, связанной как с нарушением оттока панкреатического сока, так и

с повышением его объема в результате усиленной секреции холецистокинина (при ХП он повышает продукцию не столько ферментов, сколько жидкой части сока). Давление повышается и в паренхиме ПЖ — выше давления перфузии панкреатических капилляров и возникает ишемия. При подъеме давления ацинарные клетки вместо апикальной секреции ферментов могут выделять ферменты в базолатеральном направлении, что вызывает повреждение самой железы. Эту концепцию подтверждает усиление боли после стимуляции секреции, в частности после приема пищи, а также высокая эффективность эндоскопических или хирургических операций по декомпрессии ПЖ.

В последние годы накоплено большое количество данных о том, что боль может быть связана с повреждением нервных волокон и нарушением болевой чувствительности при ХП. Механизмы развития воспаления ПЖ и механизмы активации ноцицептивных нейронов, их повреждение подчас имеют общую природу. Появилась нейро-иммунная концепция связи воспаления и боли при ХП.

Было обнаружено существование так называемых *протеаза-активируемых рецепторов* (ПАР) в ткани ПЖ: на нервных окончаниях, звездчатых, воспалительных клетках [7]. Активация этих рецепторов на окончаниях нейронов под действием трипсина и других протеаз приводит к освобождению ряда нейромедиаторов, например *рилизинг-пептида гена кальцитонина* (CGRP), и активации этих нейронов, что подтверждается усилением экспрессии c-FOS. Активация ПАР, действие *фактора роста нервов* (NGF), брадикинина, простагландинов повышает чувствительность ваниллоидных и анкириновых ионных каналов с переменным рецепторным потенциалом (*transient receptor potential vanilloid* — TRPV1, TRPV4 и *transient receptor potential ankyrin 1* — TRPA1) [2, 3]. Активация этих рецепторов происходит под воздействием повреждающих факторов (повышенного гидростатического или осмотического давления, сдвига pH в кислую сторону) или под влиянием медиаторов воспаления (арахидоновая кислота, эпоксиэйкозатриеновая кислота для TRPV4 и продукты перекисного окисления мембранных липидов — 4-гидрокси-2-нонэнал, HNE и простагландины PGA₁, PGA₂, PGJ₂ — для TRPA1). В результате в ткань ПЖ выделяются CGRP и вещество P, которые соответственно активируют рецептор, подобный рецептору кальцитонина (*calcitonin receptor-like receptor* — CLR), и нейрокининовый рецептор 1-го типа (*neurokinin 1 receptor* — NK1R) с модифицирующим белком-1 (*receptor activity-modifying protein 1* — RAMP1), что вызывает нейрогенную воспалительную реакцию. С другой стороны, освобождение вещества P и CGRP в нервных синапсах обеспечивает передачу болевых импульсов в нейроны спинного мозга (рис. 1).

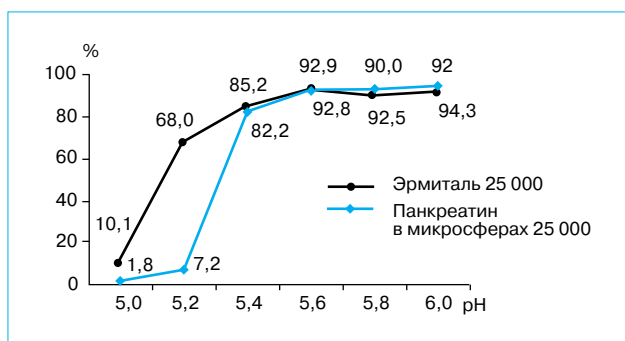


Рис. 2. Кинетика панкреатина *in vitro* в зависимости от pH среды

алкоголя. Лечение табачной или алкогольной зависимости должен заниматься специалист. Врач, не имеющий специальной подготовки, или тем более сам пациент не могут справиться с этой задачей.

Препараты панкреатических ферментов являются основой медикаментозной терапии в настоящее время. Их применение базируется на существовании многочисленных механизмов отрицательной обратной связи, которые обеспечивают регуляцию панкреатической секреции. Наиболее известный из них объясняется секрецией рилизинг-пептидов холецистокинина и секретина в просвет двенадцатиперстной кишки. Повышение протеолитической активности в верхних отделах тонкой кишки снижает количество рилизинг-пептидов до нормального уровня, нормализует стимуляцию секреции, объем панкреатического сока и соответственно давление в паренхиме ПЖ.

Традиционно для купирования боли при панкреатите рекомендовали классические таблетки панкреатина, однако работы, выполненные в нашей клинике, показали более высокую активность ферментов в капсулах (рис. 2). Большая эффективность микротаблированных ферментов в отношении боли может быть обусловлена устранением дискинетических нарушений в пищеварительной системе (тонкой и толстой кишке, желчном пузыре) и вторичных расстройств всасывания. Таким образом, коррекция панкреатической мальдигестии/мальабсорбции, устранение расстройств моторики могут уменьшить боль.

Достоверное снижение активности эластазы кала на фоне терапии с использованием панкреатина в виде микротаблированных с энтеросолюбильной оболочкой, которое было выявлено в исследованиях, проведенных под руководством акад. В.Т. Ивашкина в клинике им. В.Х. Василенко Первого МГМУ, дает все основания считать, что, по крайней мере отчасти, противоболевой эффект капсул панкреатина связан с подавлением панкреатической экзокринной секреции. Возможно, функционально значимая зона регуляции секреции ПЖ не ограничивается только двенадцатиперстной

кишкой и захватывает также другие отделы тонкой кишки. Регуляция панкреатической секреции может осуществляться не только через интрадуоденальные регуляторные пептиды, но и через продукты гидролиза пищевых продуктов.

В России в 2008 г. на рынок вышел новый микротаблированный ферментный препарат «Эрмитель» («Грюненталь ГмбХ», Германия). Доступны следующие дозировки: эрмитель 10 000 ЕД (10 000 ЕД липазы, 9000 ЕД амилазы и 500 ЕД протеаз), эрмитель 25 000 ЕД (25 000 ЕД липазы, 22 500 ЕД амилазы и 1250 ЕД протеаз) и эрмитель 36 000 ЕД (36 000 ЕД липазы, 18 000 ЕД амилазы и 1200 ЕД протеаз). Высокое содержание протеаз позволяет более эффективно купировать боль по сравнению с другими ферментными препаратами, а также сократить число принимаемых капсул. Такие средства хорошо переносятся больными и не вызывают серьезных побочных эффектов. Важным преимуществом препарата является и отсутствие в оболочке микротаблированных ферментов фталатов, которые опасны при беременности (вызывают нарушения в развитии нервной и половой систем плода). Как и для заместительной терапии, эрмитель с целью купирования боли рекомендуется принимать во время каждого приема пищи, запивая капсулы достаточным количеством жидкости. Продолжительность приема ферментных препаратов не ограничена. Монотерапия препаратом «Эрмитель» у 49 больных ХП в течение 1 мес вызвала достоверное снижение интенсивности боли — у 30 (61%) пациентов она исчезла полностью.

Помимо ферментов другим неотъемлемым компонентом лечения являются препараты, снижающие желудочную секрецию, что также существенно уменьшает объем секреции ПЖ, прежде всего H_2 -блокаторы гистамина и ингибиторы протонной помпы. Эти препараты, подавляя желудочную секрецию, повышают pH в двенадцатиперстной кишке и таким образом снижают стимулирующее влияние секретина. Результатом этого может быть уменьшение объема панкреатического сока и снижение боли. Эффект от базисной терапии следует оценить через 1,5–2 мес, при отсутствии существенного улучшения необходим пересмотр лечебной тактики (а возможно, и диагноза).

Больным показаны спазмолитики: в острую фазу — холинолитики, в качестве поддерживающей терапии — миотропные. При обострении ХП применяют октреотид в дозе 100–200 мкг 3 раза в сутки, который также снижает панкреатическую секрецию. В течение длительного времени у больных ХП предпринимаются попытки использовать антиоксиданты (препараты селена, метионина, витамины Е и С, β -каротин) как с целью купирования боли, так и для замедления прогрессирования заболевания, в частности развития фиброза ПЖ.

У многих пациентов наряду с базовой терапией возникает необходимость в назначении анальгетических средств. Западные панкреатологи придерживаются мнения, что риск возникновения зависимости (до 30% случаев) не является основанием для отказа от анальгетиков — вплоть до наркотических. Чаще всего в качестве анальгетического средства используют трамадол — достаточно эффективный и в то же время редко вызывающий лекарственную зависимость препарат, не оказывающий существенного угнетающего влияния на моторику желудочно-кишечного тракта. При слабых болях эффективно сочетание пропоксифена с ацетаминофеном.

Важно до начала терапии четко установить исходную интенсивность и ритм боли для должного контроля эффективности терапии в будущем. Необходимо объяснить больному, что целью терапии является снижение боли до приемлемого уровня, полное ее купирование обычно бывает невозможно. При неэффективности одних анальгетиков их дополняют препаратами из групп антидепрессантов, нейролептиков, бензодиазепинов. Эти препараты следует назначать на ранних этапах заболевания, не дожидаясь развития тяжелых расстройств на фоне хронической боли.

Выбор конкретного средства определяется структурой психических расстройств и личностью больного. При тревожно-фобических расстройствах показаны бензодиазепины (клоназепам, альпрозалам, диазепам), при депрессии — трициклические антидепрессанты (амитриптилин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дуолекситин), при ипохондрических расстройствах — малые нейролептики (сонапакс, мелерил). Хорошо известен потенцирующий эффект на действие анальгетических препаратов трициклических антидепрессантов. Важна также психотерапия — рациональная, гипноз, поведенческая или аутогенная.

Скандинавские ученые активно изучают возможности применения при панкреатической боли блокаторов $\alpha 2\delta$ -рецепторов (прегабалин, габапентин), которые продемонстрировали свою эффективность при болях различного генеза в качестве как монотерапии, так и средств, потенцирующих действие анальгетиков. Важным преимуществом этих препаратов является купирование депрессии, часто возникающей на фоне хронической боли.

У пациентов с заболеваниями ПЖ при неэффективности консервативной терапии делаются попытки прерывания путей болевой импульсации с помощью блокады чревного сплетения инъекцией анестетика (например, введение ксилокаина вместе со стероидным препаратом) под контролем КТ или эндоУЗИ. Положительный результат такой процедуры сохраняется от нескольких

недель до 2–3 мес, что может быть достаточно для пациентов с опухолями железы. Невролиз чревного сплетения проводят аналогичным образом, но с помощью введения алкоголя для достижения постоянного эффекта или путем пересечения *nn. splanchnici* при торакоскопии. Эффективность процедур денервации составляет около 50%, при этом со временем эффект уменьшается.

Эндоскопическое лечение ХП показано прежде всего при обструкции панкреатического протока небольшой протяженности, с дистальным расширением протока. Оно заключается в дилатации (в частности, стентировании) панкреатических протоков или экстракции внутрипротоковых конкрементов. И в том, и в другом случае обычно необходима сфинктеротомия. Эндоскопическое удаление камней эффективно при соблюдении целого ряда условий: если конкременты имеют небольшой размер (до 1 см), единичные располагаются в главном панкреатическом протоке в рабочей зоне эндоскопа (т. е. в головке ПЖ), если они не плотно обтурируют проток, а также если на пути от фатерова соска до камня нет стриктур. Существуют и другие области применения эндоскопических методов: лечение псевдокист, доброкачественных стриктур дистальной части общего желчного протока при фиброзировании головки железы, восстановление целостности разорванного вирусного протока. Эффективность эндоскопического лечения в значительной степени зависит от опыта и квалификации врача.

В наиболее обширном наблюдении более 1000 больных ХП из 8 Европейских центров существенное снижение интенсивности боли было достигнуто у $\frac{2}{3}$ пациентов, необходимость в хирургическом лечении возникла в $\frac{1}{4}$ случаев [9]. Среднее число ЭРХПГ у этих больных составило 3, достигая в отдельных случаях 25. Перед эндоскопическим удалением камней может выполняться ударно-волновая литотрипсия, которая обладает собственным анальгетическим действием.

Основная цель хирургического лечения ХП, как и эндоскопических процедур, — декомпрес-

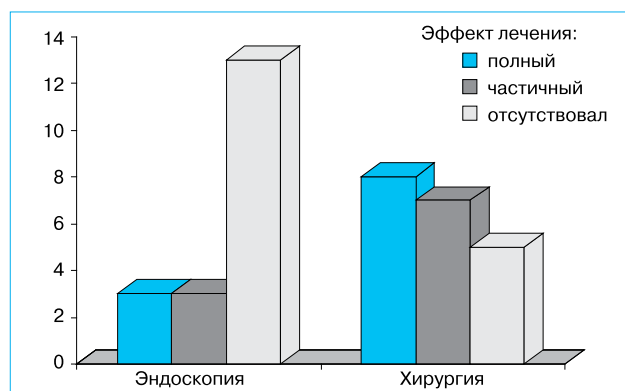


Рис. 3. Эффективность эндоскопического и хирургического лечения

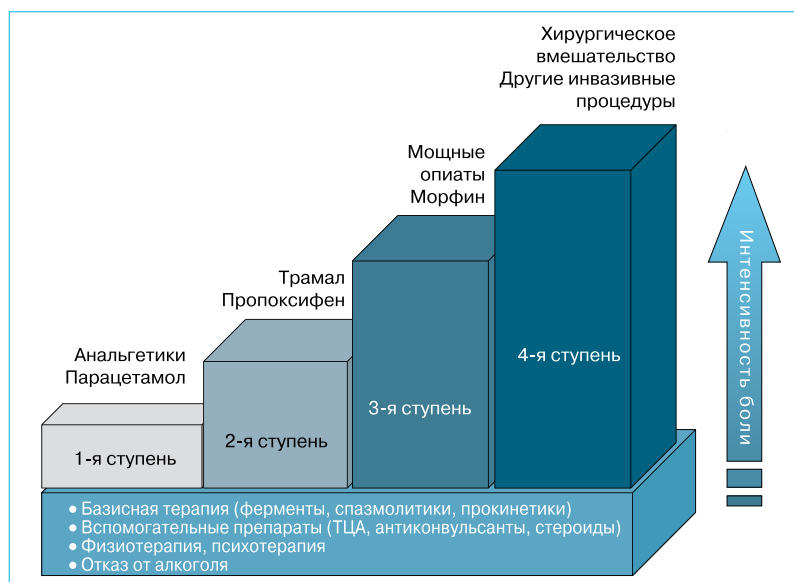


Рис. 4. Ступенчатый алгоритм лечения боли при хроническом панкреатите

сия протоковой системы ПЖ. Одна из наиболее частых операций — латеральная панкреатико-еюностомия, при которой вирсунгов проток рассекают на всем протяжении, включая стриктуры, удаляют камни. Затем закрывают рассеченную железу выделенной по Ру петель тонкой кишки. Проток должен быть достаточно широким, чтобы его можно было обнаружить и рассечь (не менее 5 мм). В ближайшие сроки после операции боль исчезает примерно у 80% больных, отдаленные результаты хуже — через 5 лет боль отсутствует только у 50% пациентов [6]. Примерно такую же эффективность в отношении купирования боли дают и операции, при которых проводится резек-

ция ПЖ (например, панкреатодуоденальная резекция), однако отдаленные результаты несколько лучше.

Сравнить эффективность хирургического и эндоскопического лечения достаточно сложно. Было выполнено рандомизированное проспективное исследование, которое включало 72 пациента с ХП и длительностью абдоминальной боли более 5 лет без предшествующих вмешательств (рис. 3). Полное купирование боли через 5 лет при эндоскопическом лечении составило 15%, при хирургическом — 34% [4, 10].

Ступенчатый алгоритм лечения при наличии болей у больных ХП представлен на рис. 4.

Заключение

Таким образом, успешное лечение больных ХП требует прежде всего тщательной верификации диагноза, исключения функциональных расстройств, опухолей ПЖ, осложнений заболевания. В основе консервативной терапии лежит сочетание пищеварительных ферментов и антисекреторных препаратов. У больных с расширенным панкреатическим протоком следует решать вопрос об эндоскопическом или хирургическом лечении.

Перспективным направлением в разработке средств для купирования панкреатической боли является создание блокаторов ионных каналов TRPV4 и TRPA1.

Список литературы

1. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 2007; 356(7):676–84.
2. Ceyhan GO, Demir IE, Maak M, Friess H. Fate of nerves in chronic pancreatitis: Neural remodeling and pancreatic neuropathy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24(3):311–22. Review.
3. Demir IE, Tieftrunk E, Maak M, et al. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396(2):151–60.
4. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2003; 35(7):553–8.
5. Gan K-H, Geus WP, Bakker W, et al. In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values. *Aliment Pharmacol Ther;* 10(5):771–5.
6. Lieb II JG, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29:706–19.
7. Matěj R, Housa D, Olejár T. Acute pancreatitis: Proteinase-activated receptor-2 as Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *R Physiol Res.* 2006; 55(5):467–74.
8. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut.* 2011; 60:77–84.
9. Rosch T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy.* 2002; 34:765–71.
10. Sandrasegaran K, Maglinte DD, Howard TJ, Lappas JC. Surgery for chronic pancreatitis: Cross-sectional imaging of postoperative anatomy and complications. *AJR.* 2005; 184:1118–27.

УДК 616.329-002-008.853.5

Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения

В.Т. Ивашкин¹, Е.К. Баранская¹, В.О. Кайбышева¹,
Е.В. Иванова², Е.Д. Федоров²

(¹Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Росздрава, ²НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова)

Eosinophilic esophagitis: literature review and original case presentation

V.T. Ivashkin, Ye.K. Baranskaya, V.O. Kaybysheva, Ye.V. Ivanova, Ye.D. Fedorov

Цель публикации. На примере собственного наблюдения продемонстрировать особенности клинической картины, сложности диагностики и лечения эозинофильного эзофагита.

Особенности клинического наблюдения. У молодого пациента диагноз эозинофильного эзофагита был установлен спустя 20 лет после манифестации заболевания на стадии развившихся осложнений (стриктура пищевода). Консервативное лечение топическими кортикостероидами не привело к разрешению дисфагии и морфологических изменений стенки пищевода, в связи с чем больному было рекомендовано проведение курса системных кортикостероидов с дальнейшим решением вопроса о дилатации пищевода. Недостаточная информированность врачей-интернистов и эндоскопистов о данной патологии часто приводит к установлению

The aim of publication. To show features of clinical pattern, difficulties of diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis at the example of clinical case.

Features of clinical case. In young patient the diagnosis of eosinophilic esophagitis at stage of complications (esophageal stricture) has been made 20 years after manifestation of disease. Conservative treatment by topical corticosteroids did not result in resolution of dysphagia and morphological changes of esophageal wall that required a course of systemic corticosteroids with further dilatation of the esophagus recommended to the patient. Poor knowledge of this disease by internists and endoscopists often results in establishment of incorrect diagnoses, late diagnostics, development of complications requiring surgical interventions, decrease of quality of life of patients.

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация:

v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор курса «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» при кафедре семейной медицины ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Кайбышева Валерия Олеговна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: valeriakai@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр.1

Иванова Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РГМУ им. Н.И. Пирогова. Контактная информация: katendo@yandex.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РГМУ им. Н.И. Пирогова. Контактная информация: efedo@mail.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

неверных диагнозов, поздней диагностике, развитии осложнений, требующих хирургических вмешательств, снижению качества жизни больных.

Заключение. Эозинофильный эзофагит – это хроническое иммуно-антигеносредованное воспалительное заболевание пищевода с еще недостаточно изученным этиопатогенезом. Диагностика основана на характерной клинической картине дисфагии в обязательной совокупности с выявлением эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода при гистологическом исследовании. Возможности лечения эозинофильного эзофагита в настоящее время невелики и включают соблюдение строгой элиминационной диеты и применение стероидных гормонов.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, эзофагеальная эозинофилия.

Conclusion. Eosinophilic esophagitis is chronic immune antigen-mediated inflammatory disease of the esophagus with still obscure etiopathogenesis. Diagnostics is based on characteristic clinical pattern of dysphagia that is always combined to eosinophilic infiltration of esophageal mucosa at histological study. Treatment options of eosinophilic esophagitis are limited now and include strict eliminative diet and application of steroid hormones.

Key words: eosinophilic esophagitis, esophageal eosinophilia.

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – хроническое иммуно-антигеносредованное заболевание, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (дисфагией) [22].

Эпидемиология

В последние десятилетия наблюдается значительный рост распространенности ЭоЭ, что связывают как с увеличением заболеваемости, так и с улучшением методов диагностики и информированности врачей о данной патологии.

ЭоЭ встречается во всех возрастных группах, однако чаще в молодом возрасте (в среднем 36–42 года). В среднем распространенность ЭоЭ составляет 45 на 100 000 взрослого населения и 104 на 100 000 детского населения. Болеют им преимущественно лица мужского пола (75–82%) [16, 37].

Этиология и патогенез

В формировании ЭоЭ имеет место патогенетическое влияние трех групп факторов: воздействие воздушных и пищевых аллергенов, генетическая предрасположенность и активация Т-хелперов 2-го типа (Th2).

О роли в патогенезе заболевания аллергенов внешней среды свидетельствует, в первую очередь, частая ассоциация ЭоЭ с другими atopическими заболеваниями [16]. Так, от 14–70% больных ЭоЭ страдают бронхиальной астмой, 81% – пищевой аллергией, 40–75% – аллергическим ринитом, 4–60% – экземой, у 6% в анамнезе отмечаются эпизоды анафилаксии [22]. В целом от 28–86% взрослых и 42–93% детей, страдающих ЭоЭ, имеют аллергические заболевания на момент обращения и около 50–60% – в анамнезе [22]. Роль пищевых аллергенов в развитии забо-

левания подтверждается высокой эффективностью элиминационных диет у детей с ЭоЭ. Кроме того, несколькими исследованиями показано сезонное течение заболевания с обострением симптомов и изменением количества эозинофилов в слизистой пищевода в осенний период, что свидетельствует о роли воздушных аллергенов в патогенезе болезни [22, 24].

На сегодняшний день учеными высказываются предположения, что ЭоЭ – одно из проявлений общей atopической реакции организма (наряду с atopическим дерматитом, астмой, пищевой аллергией и другими заболеваниями) [22].

Таким образом, пищевые и воздушные антигены являются неким пусковым фактором ЭоЭ, тогда как в основе его патогенеза, вероятнее всего, лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа. Доказательством этому служит семейный характер патологии: среди больных детей около 8% имеют кровных родственников, страдающих ЭоЭ. Преобладание мужчин среди заболевших также подтверждает генетическую предрасположенность к этому заболеванию [25].

Выявлено несколько возможных генетических аномалий, приводящих к развитию эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода. Доказана ассоциация эозинофильного эзофагита с мутацией в гене TSLP (*тимического стромального лимфопоэтина*), расположенного в хромосоме 5q22. Кроме того, отмечается связь развития ЭоЭ с мутацией в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLPR), расположенному в половых хромосомах Xp22.3 и Yp11, чем скорее всего обусловлено преобладание лиц мужского пола среди больных ЭоЭ [33]. Известно, что TSLP является цитокином, экспрессируемым клетками тимуса, слизистой оболочки *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), легких, кожи. TSLP активирует некоторые иммунореспонсивные клетки, в частности дендритные и

мастоциты, способствуя детерминации иммунного ответа по Th2-зависимому пути. Ранее была показана гиперэкспрессия TSLP при бронхиальной астме, atopическом дерматите, экземе [6]. В свою очередь, в недавних работах М. Rothenberg и соавт. продемонстрирована тесная ассоциация гиперэкспрессии TSLP в слизистой оболочке пищевода с развитием ЭоЭ [29, 33].

Кроме того, обнаружено, что вариант делеции (2282del4) в гене филлагрина, который первоначально был идентифицирован как основной генетический предиктор atopического дерматита, гораздо чаще встречается у больных с ЭоЭ по сравнению с группой контроля [6].

Наконец, известно, что замена тимина на гуанин в положении 2496 в гене, кодирующем эотаксин-3 — аллель G SNP (T/G +2496), 3' UTR гена эотаксина-3, приводит к гиперэкспрессии цитокина эотаксина-3 и выявляется заметно чаще у пациентов с эозинофильным эзофагитом нежели в группе контроля. Экспрессия эотаксина-3 в слизистой оболочке пищевода больных ЭоЭ в 50 раз превышает таковую у здоровых добровольцев и коррелирует со степенью активности воспалительной инфильтрации пищевода [7]. Эотаксин-3 является хемокином эозинофилов, стимулирующим пролиферацию эозинофилов в костном мозге и выход их в периферическое кровеносное русло, удлиняя их время жизни эозинофилов и вызывающим их хемоаттракцию в слизистую пищевода.

Говоря о патогенезе заболевания, необходимо отметить, что термин «эозинофильный эзофагит» отражает лишь верхушку айсберга всех механизмов, задействованных в развитии патологических нарушений. Наряду с эозинофилами в процесс воспаления при ЭоЭ вовлечены различные субпопуляции лейкоцитов (лимфоциты, тучные клетки), эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки и др. Указание же в названии заболевания на эозинофильный характер воспаления призвано подчеркнуть появление в слизистой пищевода нехарактерных для данного отдела пищеварительной трубки клеток лейкоидного ряда — эозинофилов. В норме в многослойном плоском эпителии пищевода имеются мастоциты (тучные клетки, аналоги базофилов в крови), лимфоциты и дендритные клетки. Присутствие эозинофилов не характерно для пищевода. В желудочно-кишечном тракте они находятся в собственной пластинке слизистой оболочки лишь в отделах, покрытых цилиндрическим эпителием.

Эозинофилы обычно содержат двухдольчатое ядро и множество цитоплазматических гранул, содержащих гистаминазу, фосфолипазу, арилсульфатазу, пероксидазу. Реакция дегрануляции — это один из механизмов использования эозинофилами токсичного содержимого своих гранул.

С учетом накопленных к настоящему времени данных этиопатогенез ЭоЭ представляется

следующим образом [5]. При воздействии воздушных и пищевых аллергенов на слизистую оболочку пищевода у лиц с имеющейся генетической предрасположенностью происходит активация антигенпрезентирующих клеток с последующим представлением антигенов Т-лимфоцитам и мастоцитам. Т-лимфоциты в условиях возможной гиперэкспрессии TSLP детерминируются по пути преимущественного образования Т-хелперов 2-го типа и совместно с мастоцитами начинают продуцировать интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, которые, воздействуя на эпителий пищевода, фибробласты, гладкомышечные клетки, стимулируют экспрессию ими эотаксина-3. Гиперпродукция последнего эпителиоцитами в результате мутации и/или сенсибилизации вызывает хемоаттракцию эозинофилов в слизистую оболочку пищевода. Помимо этого, интерлейкины Т-лимфоцитов 2-го типа, особенно ИЛ-5, сами обладают свойствами колониестимулирующих факторов для эозинофилов, активируя их пролиферацию в костном мозге, выход в периферическое русло, увеличивают продолжительность жизни и хемоаттракцию эозинофилов в слизистую пищевода. В связи с этим антицитокиновая терапия рассматривается сегодня как возможное средство патогенетического лечения ЭоЭ.

Попадая в слизистую оболочку пищевода, эозинофилы дегранулируют, высвобождая главный основной белок, обладающий свойствами гистаминазы, катионный белок эозинофилов, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин. Протеолитические ферменты проявляют выраженное цитотоксическое действие на клетки эпителия пищевода; эффект эозинофильной пероксидазы реализуется за счет токсического действия перекиси водорода. Дегрануляция эозинофилов запускает каскад иммунологических реакций с участием ИЛ-1, -3, -4, -5, -13, GM-CSF, TGF- β , TNF- α , RANTES, MIP-1 α [18, 35]. Воспаление, индуцированное эозинофилами, характеризуется гиперэкспрессией ИЛ-13 и TGF- β , которые стимулируют клеточную пролиферацию, фиброзо- и ангиогенез [23, 34]. Кроме того, эозинофилы синтезируют лейкотриены LTC₄, LTD₄, LTT₄, эффект которых реализуется в повышении сосудистой проницаемости, гиперпродукции слизи, стимуляции сокращения гладкомышечных клеток [21].

Возможным кофактором в патогенезе ЭоЭ является *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ), способствуя более глубокому проникновению антигенов через поврежденную кислотно-пептическим рефлюктоматом слизистую пищевода. Роль кислоты в патогенезе заболевания подтверждают работы ряда ученых, показавших, что кислый рефлюкс усиливает степень эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода, способствует высвобождению мастоцитами медиаторов воспаления, а расширение межклеточных пространств при

ГЭРБ может способствовать взаимодействию антигенпрезентирующих клеток с аллергенами [19].

Клиническая картина

«Классический» больной эозинофильным эзофагитом — ребенок (чаще мальчик), страдающий atopическими заболеваниями, с симптомами нарушения глотания, рвотой, отвечающий на диетотерапию облегчением симптоматики, или молодой мужчина с периодическими эпизодами вклинивания пищи в пищевод, интермиттирующей дисфагией.

Наиболее частым и характерным симптомом ЭоЭ является дисфагия, особенно при приеме твердой пищи, потребность длительно пережевывать и обильно запивать пищевой комок водой для завершения глотка («медленно едящие и много пьющие»), в связи с чем более 35% пациентов вынуждены значительно удлинять время приема пищи. При эзофагоскопии среди всех пациентов с жалобами на дисфагию ЭоЭ выявляется более чем в 15% случаев.

Дети с ЭоЭ предъявляют большое количество неспецифических жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ: частый отказ от еды, рвота, регургитация, боль в животе, диарея. Взрослые чаще всего предъявляют типичные жалобы, связанные с дисфагией либо вклиниванием пищи в пищевод [3]. Эпизоды острой обтурационной дисфагии, случившиеся при манифестации заболевания и особенно повторяющиеся многократно, должны насторожить врача в отношении возможного диагноза ЭоЭ. Боль в груди при ЭоЭ является вторым по распространенности симптомом у взрослых после дисфагии. Возникновение боли связывают с повышенной чувствительностью слизистой оболочки пищевода к кислоте и, возможно, со спазмом гладкой мускулатуры стенки пищевода [20].

Физикальное обследование не позволяет обнаружить каких-либо характерных для ЭоЭ особенностей в объективном статусе больного, однако имеет большое значение для выявления сопутствующих аллергических заболеваний, оценки физического развития детей. Несмотря на выраженное поражение слизистой оболочки пищевода при ЭоЭ, в слизистой полости рта и глотки изменений не обнаруживается [22].

Осложнения заболевания

К осложнениям ЭоЭ относят эпизоды вклинивания пищи в пищевод, стриктуры пищевода, «узкий пищевод», перфорации пищевода.

Под вклиниванием пищи понимают эпизоды, возникающие непосредственно во время приема пищи, когда содержимое пищевого комка, несмотря на дополнительные усилия, предпринимаемые больным, остается в пищеводе. По данным разных авторов, данное осложнение встречается у 30–55%

взрослых пациентов, страдающих ЭоЭ, требует неотложного врачебного вмешательства с проведением эндоскопического удаления застрявшего содержимого [8, 11, 15, 27, 38].

Стриктуры пищевода — кольцевидные сужения его просвета на протяжении более чем 1 см. Продольная длина является критерием, позволяющим отличить стриктуры от колец пищевода, которые имеют протяженность не более нескольких миллиметров. Стриктуры развиваются у 11–31% взрослых больных [15, 27].

«Узкий пищевод» отличается от стриктур его стенки значительной протяженностью сужения просвета, затрагивающего большую часть пищевода. Данное осложнение встречается примерно у 10% больных ЭоЭ.

Перфорация стенки пищевода характеризуется попаданием содержимого в грудную полость. При этом требуется неотложное хирургическое вмешательство, чаще всего торакотомия с дренированием грудной полости, резекцией части пищевода.

Частичный надрыв стенки характеризуется появлением воздуха в средостении, при указанном осложнении возможно консервативное лечение.

Лабораторная диагностика

При ЭоЭ у 85% больных наблюдается повышение уровня эозинофилов в периферической крови, которые, как правило, составляют до 40–50% клеток лейкоцитарного ряда [2, 9, 11]. Эозинофилия не является специфичной только для ЭоЭ, в связи с чем этот показатель необходимо оценивать с учетом возраста пациента, наличия аллергических заболеваний, времени года и других факторов, способных влиять на изменение числа эозинофилов в крови.

Несколькими исследованиями выявлено повышение уровня общего IgE в сыворотке крови у 50–60% больных ЭоЭ [12, 30], причем более высоким он был у больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями, что не позволяет рассматривать данный показатель в качестве индикатора воспаления в слизистой пищевода. У больных ЭоЭ наблюдается также повышение уровня цитокинов ИЛ-5, ИЛ-13, фактора роста фибробластов и других по сравнению с группой контроля. Требуются дополнительные исследования для определения диагностической ценности этих биомаркеров [22, 39].

Инструментальная диагностика

Эзофагоскопия

Решающей методикой при постановке диагноза ЭоЭ является эндоскопическое исследование с биопсией. Эндоскопические особенности, обнаруживаемые при ЭоЭ: изолированные стрикту-

ры (проксимальные или дистальные), стриктуры и сужения просвета пищевода, белесый экссудат, белесые точки/узловатость (эозинофильные микроабсцессы), вертикальные борозды, фиксированные концентрические кольца (трахеевидный пищевод), подвижные концентрические кольца (кошачий пищевод), ранимость (надрывы) слизистой оболочки (слизистая типа «папиросной бумаги»), отек [22].

Нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ имеет место примерно в 20–30% [13]. Важно, что перечисленные эндоскопические признаки не являются специфичными для ЭоЭ, так как встречаются и при других заболеваниях пищевода, в связи с чем эндоскопическое исследование без результатов, полученных при гистологическом изучении биоптатов, не может служить критерием постановки диагноза ЭоЭ.

Морфологическое исследование биоптатов из пищевода

Для получения корректных гистологических результатов необходимо производить забор материала как из проксимальной, так и из дистальной части пищевода, причем показано, что 100% чувствительностью обладает исследование не менее 5 биоптатов у взрослых [15, 32]. Данные рекомендации обусловлены тем, что воспалительные изменения при ЭоЭ носят фокальный характер и часто захватывают в равной степени как дистальный, так и проксимальный участки пищевода [26]. Требуется также проведение биопсии из макроскопически нормальных участков слизистой, поскольку в них нередко обнаруживаются значительные гистологические изменения [22]. Одновременно для дифференциальной диагностики с эозинофильным гастроэнтеритом следует брать биоптаты из желудка и двенадцатиперстной кишки, в которых в случае ЭоЭ не обнаруживают патологических изменений [28]. Биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки. В связи с частым сочетанием ЭоЭ и ГЭРБ, во избежание диагностических ошибок, биопсию слизистой пищевода у пациентов с подозрением на ЭоЭ желательно проводить после лечения *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) [26].

Главным диагностическим критерием ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов не менее 15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$) [14]. Для ЭоЭ характерны также эозинофилия слизистой оболочки, формирование эозинофильных микроабсцессов, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, экстрацеллюлярные эозинофильные гранулы, десквамация эпителия, гиперплазия базального слоя эпителия, расширенные межклеточные пространства, фиброз/склероз собственной пластинки

слизистой оболочки, мастоцитоз и дегрануляция тучных клеток, обнаружение CD8 Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов [22].

На сегодняшний день для стандартизации данных морфологического исследования выделены малые (неспецифичные) и большие (специфичные) признаки ЭоЭ [26]. Наличие больших признаков является обязательным для установления диагноза, однако они не патогномоничны для ЭоЭ и не исключают наличия других заболеваний.

Большие признаки – более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$), эозинофильные микроабсцессы (скопление 4 и более эозинофилов в пределах эпителиального пласта), поверхностно расположенные эозинофильные инфильтраты, дегрануляция эозинофилов.

Малые признаки – гиперплазия базального слоя эпителия (более 20% толщины эпителия), межклеточный отек, увеличение числа и удлинение сосочков собственной пластинки слизистой оболочки (более 75% толщины эпителия), склероз собственной пластинки, увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов и мастоцитов.

Инфильтрация нейтрофилами, развитие эрозий и язв не характерны для ЭоЭ, исключение составляют сочетания ЭоЭ с такими заболеваниями, как ГЭРБ, инфекционные эзофагиты и др.

Необходимо помнить, что сам факт обнаружения большого количества эозинофилов в слизистой оболочке пищевода при гистологическом исследовании изолированно не может служить критерием установления диагноза ЭоЭ. Существует большое разнообразие заболеваний, протекающих с эзофагеальной эозинофилией: ГЭРБ, эозинофильный гастроэнтерит, целиакия, болезнь Крона, лучевой и инфекционный эзофагит (грибковые и паразитарные инфекции), гиперэозинофильный синдром, лекарственная аллергия, васкулиты, ахалазия кардии, системные заболевания соединительной ткани, неоплазии [22].

Наиболее часто ЭоЭ приходится дифференцировать с ГЭРБ. Существуют особенности морфологической картины ГЭРБ, для которой в отличие от эозинофильного эзофагита более характерны инфильтрация дистального отдела слизистой пищевода нейтрофилами, баллонная дистрофия эпителиоцитов, образование эрозий и язв на поверхности эпителия. В отношении локализации эозинофилов в пределах слизистой также существуют значительные отличия: при ГЭРБ эозинофилы расположены в средних слоях эпителия, не проникая, как при ЭоЭ, на поверхность слизистой оболочки, число эозинофилов в поле зрения при ГЭРБ обычно невелико (не превышает 10).

Дифференциальная диагностика ЭоЭ и ГЭРБ должна проводиться на основе результатов морфологического исследования с обязательным учетом клинических данных (табл. 1).

Таблица 1

Дифференциальная диагностика ГЭРБ и ЭоЭ [14]

Признак	Эозинофильный эзофагит	ГЭРБ
Доминирующий симптом	Дисфагия	Изжога
Эпизоды вклинения пищи	Характерны	Не характерны
Пол заболевших	Доминируют мужчины	М = Ж
Аллергологический анамнез	Отягощен у 70% больных	Не отягощен
Эндоскопические особенности	Проксимальное или тотальное поражение	Чаще дистальное поражение
	Бледность и ранимость слизистой, экссудат	Гиперемия, эрозии, язвы, пищевод Баррета
	Множественные циркулярные кольца и вертикальные борозды	
	Стриктуры и сужения пищевода	
Гистологические особенности	Более 15 эозинофилов в поле зрения	Менее 7 эозинофилов
	Склероз собственной пластинки слизистой оболочки	
	Эозинофильные микроабсцессы	
Терапия эффективная	Диета, стероидные гормоны	Антациды, ИПП, H ₂ -блокаторы

Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием

Рентгенконтрастное исследование позволяет выявить различной протяженности проксимальные, а иногда и дистальные стриктуры пищевода, зазубренность контуров его внутренней выстилки, однако чувствительность данного метода в диагностике ЭоЭ крайне мала. В связи с этим рентгенологическое исследование пищевода не рекомендуется при ЭоЭ в качестве рутинного метода, но может быть полезно для получения дополнительной информации о протяженности и диаметре сужения пищевода [22].

Эндосонография пищевода

При эндосонографическом исследовании у больных ЭоЭ обнаруживается значительное утолщение стенки пищевода за счет слизистого и подслизистого слоев, собственной пластинки слизистой оболочки по сравнению с группой контроля [10].

Принципы лечения**Терапия с применением ИПП**

Такая терапия значительно облегчает симптомы и приводит к нормализации гистологической картины у значительной группы пациентов. Дозы ИПП, рекомендованные для лечения эзофагеальной эозинофилии, составляют 20–40 мг (в зависимости от выбранного препарата) 1–2 раза в день в течение 8–12 нед или 1 мг/кг на 1 прием дважды в день в течение 8–12 нед у детей [22].

Диета

Диетотерапия является весьма эффективной у больных эозинофилией детей, приводя в большинстве случаев к практически полному купированию симптомов и нормализации гистологической картины [36]. Кроме того, была показана возможность обратного развития фиброза стенки пищевода на фоне диетических ограничений [1]. На сегодняшний день доказана эффективность трех диетических режимов.

1. Элементные диеты с использованием смесей со строгим аминокислотным составом, что в 90% приводит к достижению гистологической ремиссии у детей.

2. Элиминационные диеты с исключением продуктов, вызывающих аллергию у конкретного индивида. Диета основывается на результатах мультимодального аллергологического тестирования (кожные тесты и определение сывороточного IgE). Положительный эффект удается достичь в 77% случаев.

3. Эмпирическая диета с исключением из рациона продуктов с высоким аллергенным потенциалом (яйца, молоко, соя, грибы, орехи, пшеница, рыба и др.). Гистологический ответ наблюдается в среднем у 74% пациентов.

Диета должна быть рекомендована всем детям с установленным диагнозом ЭоЭ. В отношении эффективности и необходимости диетических ограничений у взрослых не существует единой точки зрения. Согласно данным J. Spergel и соавт., у 37% взрослых диета неэффективна. Считается, что у них желательнее исключить из рациона субъективно плохо переносимые продукты, а также продукты, к которым была определена

сенсibilизация по результатам кожных и серологических тестов [22].

Глюкокортикостероидные гормоны

Высокая эффективность кортикостероидных гормонов в лечении ЭоЭ обусловлена их способностью значительно снижать синтез факторов роста эозинофилов (ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора) и хемоаттрактантов (эотаксин-3), а также индуцировать апоптоз эозинофилов [4].

Системное применение кортикостероидов имеет строгие показания: тяжелая дисфагия как результат осложнений эозинофильного эзофагита (стриктуры и узкий пищевод); связанная с осложнениями госпитализация; потеря массы тела. Из-за значительных побочных эффектов длительное применение системных стероидов при ЭоЭ не рекомендовано.

Топические стероиды (табл. 2) применяют у детей и взрослых для индукции ремиссии и поддерживающей терапии. Проведенные исследования показали их хорошую переносимость и минимальные побочные эффекты, среди которых наиболее частыми являются кандидоз полости рта и пищевода, герпетическая инфекция.

Для индукции ремиссии применяют флутиказон в дозе 440–880 мкг дважды в день по схеме впрыск–глоток и будесонид (густая суспензия) 2 мг в день. После приема топических стероидов

положительного эффекта (исчезновение дисфагии) составляет в среднем 2 года [31]. Дилатация пищевода проводится по строгим показаниям — в случае развития осложнений (стриктуры, сужение пищевода) и только после снижения активности воспаления по данным гистологического исследования [22].

Клиническое наблюдение

Приводим собственное клиническое наблюдение больного с первым морфологически — верифицированным в России случаем эозинофильного эзофагита. Больной Б-У, 24 лет, при поступлении в клинику жаловался на затруднение при глотании (пища «застревает» в пищеводе), необходимость длительно пережевывать твердую пищу перед глотком, запивать водой, со слов больного он периодически «давится» во время еды. Непосредственной причиной обращения за медицинской помощью послужили эпизоды острой обтурационной дисфагии (3 за последние 1,5 года). Кроме того, с детства больного беспокоят зуд и высыпания на коже при употреблении некоторых пищевых продуктов (яйца, рыба, куриное мясо, морепродукты).

Из анамнеза известно (со слов матери), что с 6-месячного возраста после введения в прикорм молочных смесей у мальчика появлялись зудящие высыпания на коже. Был установлен диагноз:

Таблица 2

Рекомендованные дозы кортикостероидов при ЭоЭ [22]

Препарат (индукция ремиссии)	Возраст и дозы
Топические кортикостероиды	
Флутиказон (впрыск–глоток)	Взрослые: 440–880 мкг дважды в день Дети: 88–440 мкг от 2 до 4 раз в день (до максимальной взрослой дозы)
Будесонид (густая суспензия)	Взрослые и дети старше 10 лет 2 мг в день Дети моложе 10 лет 1 мг в день
Системные кортикостероиды (при потере массы тела, сужении пищевода, госпитализации)	
Преднизолон	1–2 мг/кг

не рекомендуется принимать пищу и пить в течение 30 мин. После успешной индукции ремиссии необходима длительная поддерживающая терапия, однако дозы, продолжительность приема кортикостероидов пока однозначно не определены и требуют дополнительных исследований.

Дилатация пищевода

Дилатация пищевода значительно улучшает качество жизни больных. Недавние исследования с участием 839 пациентов продемонстрировали эффективность и безопасность процедуры (три осложнились перфорацией пищевода — 0,8% и одна массивным кровотечением) [17, 31]. Длительность

атопический дерматит. С 2-летнего возраста кожный зуд и сыпь стали появляться регулярно при приеме в пищу яиц, куриного и говяжьего мяса, орехов, грибов, морепродуктов и некоторых круп. Примерно в этом же возрасте пациента стали беспокоить приступы экспираторного удушья — диагностирована бронхиальная астма легкого течения. В 3–4-летнем возрасте мать стала замечать: мальчик периодически давился во время еды, иногда это приводило к рвоте только что проглоченным пищевым комком. Тем не менее ребенок рос и развивался соответственно возрасту, занимался спортом, жалоб активно не предъявлял, со временем научившись компенсировать затруднения

при глотании длительным пережевыванием пищи, в связи с чем родители к врачам не обращались, обследования не проводились.

В возрасте 22 лет при проглатывании куска мяса впервые возник эпизод обтурации пищевода, который не купировался привычными для пациента приемами (попытки вызвать рвоту, запивание глотка водой). Больной был экстренно доставлен в стационар, где произведено эндоскопическое извлечение пищевого комка из пищевода. От дальнейшего обследования он категорически отказался и был выписан с предположительным диагнозом: инородное тело пищевода, «мясной завал».

Спустя 2 мес эпизод острой дисфагии возник повторно (также во время употребления в пищу мяса). При попытке эндоскопического вмешательства возникла рвота, во время которой застрявший пищевой комок был извлечен из пищевода.

В мае 2011 г. пациент был вновь экстренно доставлен в ГКБ № 31 в связи с невозможностью проглотить застрявшую вишневую косточку. Выполнена лечебно-диагностическая эзофагоскопия: гастроскоп GIF-N180 (диаметр 9,2 мм) проведен на 15 см от передних резцов, далее его введение было затруднено из-за наличия сужения пищевода до 8,5 мм (попытки проведения аппарата вызывали болевой синдром). Рельеф слизистой оболочки пищевода трахеевидный, с наличием

вертикальных борозд, белесыми точечными наложениями (эозинофильный экссудат?). Извлечена вишневая косточка диаметром 6 мм. Выполнена биопсия (5 фрагментов). В клиническом анализе крови больного обнаружена выраженная эозинофилия до 40%.

Полученные данные анализа крови и эндоскопического исследования заставили предположить наличие эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта. Для дальнейшего обследования и уточнения диагноза пациент поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко при Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова.

Из анамнеза жизни известно, что пациент родился и проживает в Москве, студент, занимается экстремальными видами спорта, вредных привычек не имеет. Перенесенные заболевания: атопический дерматит, пищевая аллергия, бронхиальная астма. Отец больного страдает аллергическим ринитом, пищевой аллергией. Мать здорова. Братьев и сестер нет.

При поступлении: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Рост 177 см, масса тела 63 кг, индекс массы тела (ИМТ) 20 кг/м², температура тела 36,5 °С. Кожный

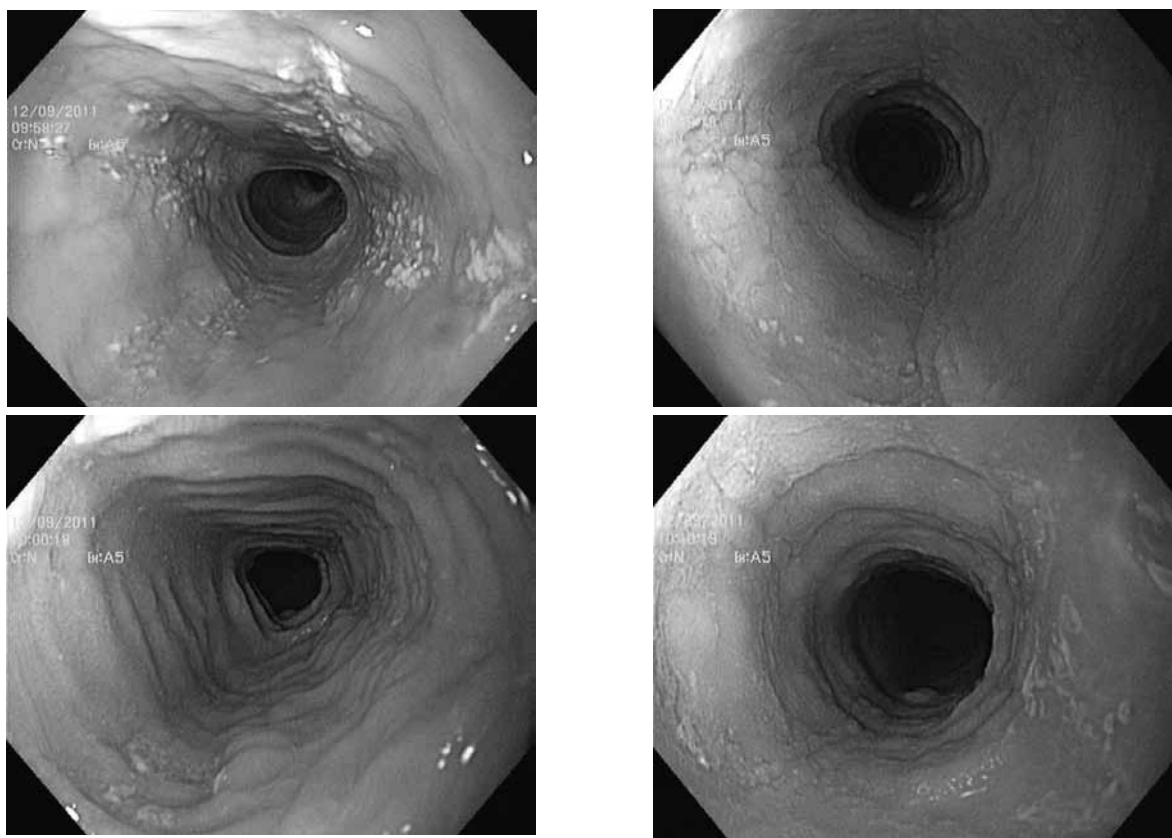


Рис. 1. Эндоскопические особенности ЭоЭ у больного Б-У: бледность слизистой оболочки, циркулярные кольца, вертикальные борозды, эозинофильный экссудат

покров физиологической окраски, чистый. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 62 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом, сосочки языка выражены. Живот участвует в акте дыхания, вздут, болезненный высоко в эпигастрии. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Результаты лабораторных исследований: в анализе кала бензидиновая проба (на скрытую кровь) отрицательная, выявляется слизь, эозинофилы не обнаружены; в анализе крови умеренная эозинофилия (9%), увеличение СОЭ до 21 мм/ч, в биохимическом анализе крови без отклонений от нормы. В иммунограмме обнаружено увеличение содержания иммуноглобулинов класса Е свыше 5 норм. С-реактивный белок, ревматоидный фактор отрицательные.

При УЗИ органов брюшной полости: печень, поджелудочная железа, селезенка без особенностей, в желчном пузыре обнаружен осадок. В желудке натощак умеренное количество жидкого содержимого.

Данные *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС): на 28 см от передних резцов дистальное сужение пищевода до 6–7 мм (норма 20–22 мм), рельеф видимой части пищевода трахеевидный, с наличием вертикальных борозд, визуализируются эозинофильные микроабсцессы, следы желчи в пищеводе (рис. 1). При морфологическом исследовании биопсийного материала (рис. 2): множественные эозинофилы (до 124) в многослойном плоском эпителии (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$), выраженный склероз в подслизистом слое (рис. 3).

Проведена эндосонография пищевода (рис. 4): стенка пищевода утолщена до 5 мм за счет слизистого и подслизистого слоев (норма от 1,5–2 мм).

Результаты исследования функции внешнего дыхания: легочные объемы в пределах нормы. Снижение скорости потока на уровне мелких бронхов и средних бронхов. Положительная проба с адреномиметиком (нарушение по обструктивному типу). Заключение пульмонолога: бронхиальная астма (атопическая форма, легкого течения, в стадии ремиссии). Пищевая аллергия.

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного исследования, лабораторных и инструментальных данных был установлен клинический диагноз. *Основное заболевание*: эозинофильный эзофагит, осложненное течение. Рубцовая стриктура пищевода (до 6 мм). Эпизоды острой обтурационной дисфагии (2010, 2011 гг.). *Сочетанное заболевание*: бронхиальная астма, атопическая форма, легкое течение. *Фоновое заболевание*: поливалентная аллергия (пищевая аллергия на

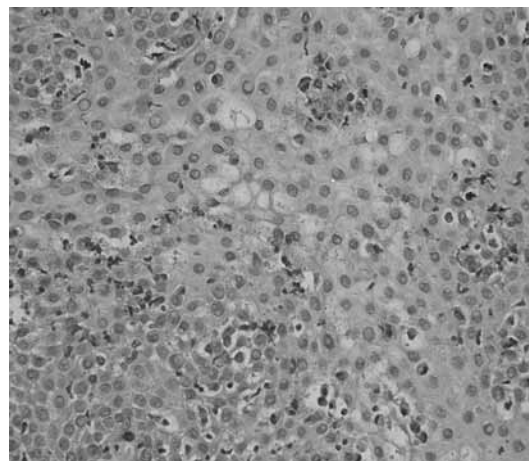


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата: множественные эозинофилы (до 124) в многослойном плоском эпителии (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

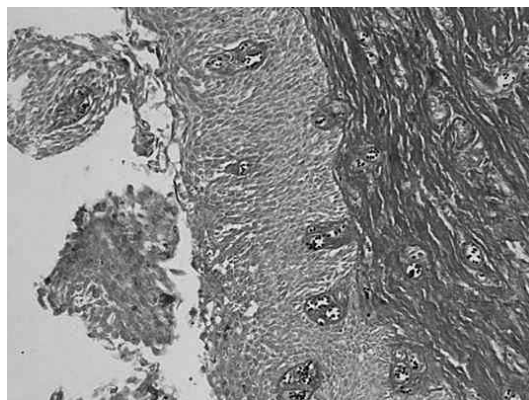


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптата: выраженный склероз в подслизистом слое (окраска гематоксилином Маллори, $\times 200$)

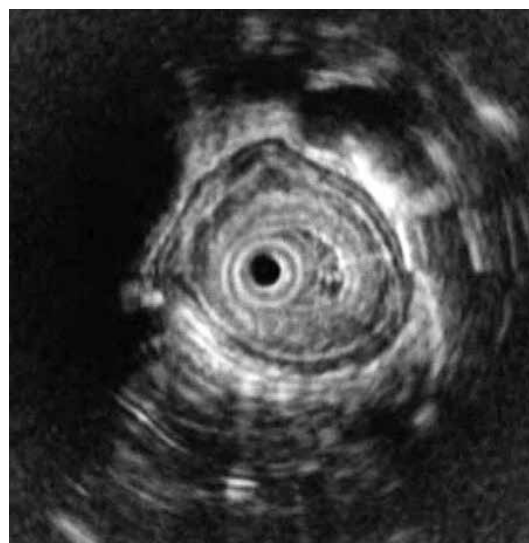


Рис. 4. Эндосонография пищевода: стенка пищевода утолщена до 5 мм за счет слизистого и подслизистого слоев (норма от 1,5–2 мм)

куриное мясо, рыбу, яйца, крупы и аллергический ринит).

Согласно современным принципам лечения больному были назначены: диета с исключением непереносимых продуктов, ИПП 20 мг 2 раза в день, терапия топическими стероидами (флутиказон 0,4 мг 3 раза в день). В связи с наличием поливалентной аллергии в схему включена десенсибилизирующая терапия (антигистаминные препараты 2 раза в день).

На фоне проводимого в течение 5 мес лечения самочувствие субъективно улучшилось: эпизоды острой дисфагии не повторялись, стал реже «давиться» пищей, боли в животе не беспокоили. Характерно, что пациент отметил связь облегчения симптомов с началом приема ИПП. В контрольном анализе крови: снижение относительного содержания эозинофилов с 9 до 7,3%, нормализация СОЭ (4 мм/ч). Однако при проведении контрольной ЭГДС наблюдалась прежняя эндоскопическая картина: выраженное сужение пищевода (до 6 мм), циркулярные борозды, эозинофильные микроабсцессы.

Из-за отсутствия эффекта от проведенной терапии больной был проконсультирован академиком РАМН В.Т. Ивашкиным: в связи с сохраняющи-

мися жалобами и критическим сужением пищевода (6 мм) к терапии было решено добавить преднизолон *per os* 40 мг в сутки. Поставлен вопрос о дилатации пищевода после снижения активности воспаления (по данным морфологического исследования).

Закключение

ЭоЭ — это хроническое воспалительное заболевание пищевода, которое обычно манифестирует в детстве, проявляясь ГЭРБ-подобными симптомами и нарушением глотания при приеме пищи. Не существует патогномичных маркёров, позволяющих однозначно установить диагноз ЭоЭ, в связи с чем диагностика основывается на гистологическом исследовании биоптатов из слизистой оболочки пищевода с обязательным учетом клинических данных.

Возможности лечения ЭоЭ в настоящее время невелики и включают элиминационную диету с исключением непереносимых и потенциально аллергенных продуктов питания, стероидные гормоны. Большие надежды возлагаются на антицитокиновую терапию в будущем.

Список литературы

1. Abu-Sultaneh S.M., Durst P., Maynard V. et al. Fluticasone and food allergen elimination reverse sub-epithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis // Dig. Dis. Sci. — 2011. — Vol. 56. — P. 97–102.
2. Aceves S.S., Newbury R.O., Dohil R. et al. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41. — P. 252–256.
3. Atkins D., Kramer R., Capocelli K. et al. Eosinophilic esophagitis: the newest esophageal inflammatory disease // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2009 — Vol. 6, N 5. — P. 267–278.
4. Belvisi M. Regulation of inflammatory cell function by corticosteroids // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2004. — N 1. — P. 207–214.
5. Blanchard C., Rothenberg E. Basics pathogenesis of eosinophilic esophagitis // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 18, N 1. — P. 133–143.
6. Blanchard C., Stucke E., Burwinkel K. et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis // J. Immunol. — 2010. — Vol. 184. — P. 4033–4041.
7. Blanchard C., Wang N., Stringer K. et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116, N 2. — P. 536–547.
8. Bohm M., Richter J., Kelsen S. et al. Esophageal dilation: simple and effective treatment for adults with eosinophilic esophagitis and esophageal rings and narrowing // Dis. Esophagus. — 2010. — Vol. 23. — P. 377–385.
9. Chehade M., Sampson H. Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 18. — P. 33–44.
10. Dalby K., Nielsen R., Kruse-Andersen S. et al. Gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in infants and children. A study of esophageal pH, multiple intraluminal impedance and endoscopic ultrasound // Scand. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45. — P. 1029–1035.
11. Dellon E., Gibbs W., Fritchie K. et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7. — P. 1305–1313.
12. Erwin E., James H., Gutekunst H. et al. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2010. — Vol. 104. — P. 496–502.
13. Fox V.L. Eosinophilic esophagitis: endoscopic findings // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 18. — P. 45–57.
14. Furuta G.T. Eosinophilic esophagitis: Update on clinicopathological manifestations and pathophysiology // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 27, N 4. — P. 383–388.
15. Gonsalves N., Policarpio-Nicolas M., Zhang Q. et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis // Gastrointest. Endosc. — 2006. — Vol. 64, N 3. — P. 313–322.
16. Hirano I. Eosinophilic esophagitis — What do we know after 15 years? Brief summary of AGA PG course, 2010.
17. Jung K., Gundersen N., Kopacova J. et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis // Gastrointest. Endosc. — 2011. — Vol. 73. — P. 15–21.
18. Kita H. The eosinophil: a cytokine-producing cell? // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — Vol. 97, N 4. — P. 889–892.
19. Kottyan L., Collier A., Cao K. et al. Eosinophil viability is increased by acidic pH in a cAMP- and GPR65-dependent manner // Blood. — 2009. — Vol. 114. — P. 2774–2782.
20. Krarup A., Villadsen G., Mejlgaard E. et al. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic esophagitis // Scand. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45. — P. 273–281.

21. *Lewis R., Austen K., Soberman R.* Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases // *N. Engl. J. Med.* — 1990 — Vol. 323, N 10. — P. 645–655.
22. *Liacouras C., Furuta G., Hirano I.* et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 128, N 1. — P. 3–20.
23. *Mattes J., Yang M., Mahalingam S.* et al. Intrinsic defect in T cell production of interleukin (IL)-13 in the absence of both IL-5 and eotaxin precludes the development of eosinophilia and airways hyperreactivity in experimental asthma // *J. Exp. Med.* — 2002. — Vol. 195, N 11. — P. 1433–1444.
24. *Moawad F., Veerappan G., Lake J.* et al. Correlation between eosinophilic esophagitis and aeroallergens // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31. — P. 509–515.
25. *Noel R., Putnam P., Rothenberg M.* Eosinophilic esophagitis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, N 9. — P. 940–941.
26. *Odze R.* Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 485–490.
27. *Prasad G., Alexander J., Schleck C.* et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted county, Minnesota // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7, N 10. — P. 1055–1116.
28. *Remedios M., Jones D., Kerlin P.* Eosinophilic esophagitis: epidemiology, pathogenesis and management // *Drugs.* — 2011. — Vol. 71, N 5. — P. 527–567.
29. *Rothenberg M., Spergel J., Sherrill J.* et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis // *Nat. Genet.* — 2010. — Vol. 42, N 4. — P. 289–380.
30. *Roy-Ghanta S., Larosa D., Katzka D.* Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 531–535.
31. *Schoepfer A., Gonsalves N., Bussmann C.* et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 1062–1070.
32. *Shah A., Kagalwalla A., Gonsalves N.* et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, N 3. — P. 716–737.
33. *Sherrill J., Gao P., Stucke E.* et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 126. — P. 160–165.
34. *Shi H., Humbles A., Gerard C.* et al. Lymph node trafficking and antigen presentation by endobronchial eosinophils // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105, N 7. — P. 945–953.
35. *Shinkai K., Mohrs M., Locksley R.* Helper T cells regulate type-2 innate immunity *in vivo* // *Nature.* — 2002. — Vol. 420. — P. 825–829.
36. *Spergel J.* Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 274–278.
37. *Straumann A., Bussmann C., Zuber M.* et al. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 598–600.
38. *Straumann A., Simon H.* Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 418.
39. *Zuo L., Fulkerson P., Finkelman F.* et al. IL-13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil-independent, IL-13R alpha 2-inhibited pathway // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 185. — P. 660–669.

УДК 616.008.9-085.27

Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом

О.А. Танченко, С.В. Нарышкина, О.Н. Сивякова
(Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск)

Ursodeoxycholic acid in complex treatment of metabolic syndrome

O.A. Tanchenko, S.V. Naryshkina, O.N. Sivyakova

Цель исследования. Оценка степени влияния урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана) на значения иммунореактивного инсулина, лептина, клинико-биохимические показатели при метаболическом синдроме.

Материал и методы. Группа больных с метаболическим синдромом (66 человек в возрасте от 38 до 67 лет) получала в комплексном лечении Урсосан. Контрольная группа – 21 человек. Иммуноферментным методом в динамике изучались показатели иммунореактивного инсулина, лептина, определялись значения липидного спектра.

Результаты. У пациентов, получавших в комплексной терапии Урсосан в течение 8 нед в суточной дозе 15 мг/кг массы тела, отмечалось достоверное уменьшение активности трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего холестерина, триглицеридов, индекса атерогенности, имелась тенденция к снижению уровня лептина и гиперинсулинемии.

Выводы. Включение Урсосана в комплексное лечение больных с метаболическим синдромом приводит к достоверному уменьшению показателей иммунореактивного инсулина, атерогенных фракций липидов с тенденцией к снижению лептина, играющих ведущую роль в развитии и прогрессировании метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, Урсосан, иммунореактивный инсулин, лептин, гамма-глутамилтранспептидаза, триглицериды.

Aim of investigation. Evaluation of effect of ursodeoxycholic acid (Ursosan) on levels of immunoreactive insulin, leptin, clinical and biochemical tests in metabolic syndrome.

Material and methods. The group of patients with metabolic syndrome (66 patients, aged 38 to 67 years) received Ursosan within complex treatment. Control group included 21 patients. Dynamics of immunoreactive insulin, leptin, lipid spectrum was determined by immunoenzyme test.

Results. Significant decrease of transaminase, gamma-glutamyltranspeptidase, alkaline phosphatase activity, total cholesterol, triglyceride level, atherogenicity index was found in patients receiving Ursosan 15 mg/kg of body weight for 8 wks within complex treatment with trend for decrease of leptin and hyperinsulinemia level.

Conclusions. Addition of Ursosan to complex treatment of patients with metabolic syndrome results in significant decrease of immunoreactive insulin, atherogenous fractions of lipids parameters with the tendency for decrease of leptin that playing the leading role in development and progression of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, Ursosan, immunoreactive insulin, leptin, gamma-glutamyltranspeptidase, triglycerides.

Танченко Ольга Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии Амурской государственной медицинской академии. Контактная информация: agma@amur.ru; 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького 95

Нарышкина Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Амурской государственной медицинской академии. Контактная информация: agma@amur.ru; 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького 95

Сивякова Ольга Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Амурской государственной медицинской академии. Контактная информация: olga-sivyakova@yandex.ru

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о неуклонном росте распространенности *метаболического синдрома* (МС). Распространенность МС приобретает характер эпидемии, достигая 25–35% среди взрослого населения [2]. В настоящее время доказана ассоциация МС с такими патологическими состояниями, как абдоминальный тип ожирения, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия, которые ведут к нарушению липидного, углеводного обмена, вызывают развитие артериальной гипертензии [5].

Патогенез, клинические проявления, особенности терапии данного симптомокомплекса остаются предметом исследований и дискуссий в современной медицине. Особую тревогу вызывает прогрессивное увеличение заболеваемости *сахарным диабетом* (СД), абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, приводящими к ранней инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистой патологии.

Печень, как и сердечно-сосудистая система, принимает активное участие в развитии МС. В норме при прохождении через печень от 50 до 70% инсулина захватывается и расщепляется в гепатоцитах [1, 5, 6]. Абдоминальное ожирение приводит к уменьшению связывания и распаду инсулина в гепатоцитах, снижению его восприятия на уровне печени, что является мощным стимулятором атеросклеротического поражения сосудов при МС. Кроме того, при абдоминальном ожирении чувствительность адипоцитов к антилиполитическому действию инсулина снижается, что способствует избыточной продукции *свободных жирных кислот* (СЖК), приводящих к усиленному формированию атерогенных фракций липидов [6].

Известно, что печень играет ключевую роль в нарушении липидного обмена. При чрезмерном накоплении липидов в гепатоцитах усиливаются процессы свободнорадикального окисления липидов с накоплением продуктов перекисного окисления, что ведет к некротизированию гепатоцитов. Селективная гиперинсулинемия вызывает развитие компенсаторной гипергликемии, стимулирует печеночный гликонеогенез, увеличивает печеночный липогенез [8].

При прогрессировании одного из основных компонентов МС — абдоминального ожирения увеличивается поступление в печень через портальную систему СЖК, образующихся в связи с высокой липолитической активностью висцеральной жировой ткани, что ведет к появлению стеатоза печени. Это вызывает снижение связывания инсулина гепатоцитами, уменьшение метаболического клиренса последнего, что обуславливает развитие инсулинорезистентности на уровне печени и системной гиперинсулинемии, способствует прогрессированию МС [2].

Под влиянием СЖК, усиленно образующихся при прогрессировании ожирения, последовательно или одновременно развивается оксидативный стресс, который сопровождается накоплением продуктов перекисного окисления липидов, нарушением функции внутриклеточных структур (митохондрий), постепенным развитием фиброза печени и формированием стеатогепатита [2, 3, 6].

Дисфункцию β -клеток при МС можно рассматривать как результат совместного воздействия нескольких факторов: глюкозотоксичность, окислительный стресс, апоптоз [1, 8]. Кроме того, прогрессирование гиперинсулинемии, являющейся также одним из основных составляющих МС, и нарушение поступления в клетки глюкозы сопровождается повышением скорости липолиза в жировой ткани и увеличением концентрации СЖК в сыворотке крови [7].

Как известно, гиперинсулинемия приводит к снижению скорости окисления СЖК в печени и увеличению синтеза атерогенных фракций липидов. Быстрому формированию *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) способствует повышенное поступление СЖК в печень, образование из них *триглицеридов* (ТГ) и одновременное снижение скорости окисления СЖК [7]. Вследствие вышеуказанных механизмов печень становится органом-мишенью при прогрессировании МС, что подтверждает развитие НАЖБП.

Таким образом, можно предположить, что гепатопротекция является одним из способов лечения больных с МС. На сегодняшний день *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК) активно используется как гепатопротекторный препарат, обладающий также антиоксидантным, противовоспалительным, гиполипидемическим действием. Она снижает синтез противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α , которые способствуют развитию инсулинорезистентности. Влияние УДХК на многофункциональный гормон жировой ткани — лептин в настоящее время не изучено.

Целью настоящего исследования была оценка степени влияния УДХК на значения *иммунореактивного инсулина* (ИРИ), лептина, трансаминаз, *щелочной фосфатазы* (ЩФ), *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), показатели липидного и углеводного обмена при МС. Исследование одобрено этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии.

Материал и методы исследования

В комплексное исследование включены 87 больных с МС (48 мужчин и 39 женщин) в возрасте от 38 до 67 лет. *Индекс массы тела* (ИМТ) у пациентов составил $34,61 \pm 2,53$ кг/м². Коэффициент *объема талии к объему бедер* (ОТ/ОБ) для мужчин был равен $1,11 \pm 0,08$, для женщин — $1,07 \pm 0,09$.

Ожирение I степени диагностировано у 39 (44,8%) человек, II степени – у 32 (36,8%), III степени – у 16 (18,4%).

Стаж курения свыше одного года отметили 17 (20,5%) пациентов. У 83 (95,4%) обследованных была зарегистрирована артериальная гипертензия. У 14 (16,1%) пациентов в анамнезе имелись макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). Отягощенная наследственность по СД имела место у 23 (26,4%) больных. Гестационный СД в анамнезе наблюдался у 12 (30,8%) женщин с МС.

СД 2-го типа при обследовании впервые выявлен у 9 (10,4%) больных, нарушенная толерантность к глюкозе – у 10 (11,5%), нарушенная гликемия натощак – у 8 (9,2%). Средний показатель гликемии натощак составил $8,32 \pm 2,47$ ммоль/л, постпрандиальной гликемии – $11,94 \pm 2,34$ ммоль/л. Гликированный гемоглобин A1C был равен $8,37 \pm 2,26\%$.

Все пациенты методом простой рандомизации были разделены на две группы. Программа лечения больных *основной группы* ($n=66$) предусматривала помимо комплексной терапии, назначаемой при МС (гипокалорийная диета, увеличение физической нагрузки, сахароснижающие, гипотензивные средства, статины, антиагреганты), применение УДХК (Урсосана, фармацевтической компании «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чехия) в суточной дозе 15 мг/кг массы тела в течение 8 нед.

В качестве гипотензивной терапии больные принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл), пролонгированные формы дигидропиридиновых антагонистов кальция, тиазидоподобный диуретик (индапамид), высокоселективный β -адреноблокатор бисопролол, обладающие нейтральным действием на углевод-

ный и липидный обмен. Под контролем липидного спектра назначали статины (симвастатин 20 мг/сут). Известно, что в 0,5–1,5% случаев при приеме статинов отмечается повышение печеночных ферментов в сыворотке крови [6].

Группу контроля (21 человек) составили пациенты с МС, не получавшие Урсосан. В исследование не включались больные с алкогольной болезнью печени, вирусными гепатитами, аутоиммунными гепатитами, гемохроматозом.

В динамике определялись следующие антропометрические данные: масса тела, ИМТ, коэффициент ОТ/ОБ. С использованием иммуноферментного метода у больных основной группы изучались показатели ИРИ, лептина, значения гликемического профиля, *общего холестерина* (ОХ), холестерина *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП), холестерина *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП), ТГ, *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) и *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), ЩФ, ГГТП. Гликированный гемоглобин A1C определяли методом аффинной хроматографии с использованием микроколонок и стандартных наборов «Диабет-тест».

Результаты исследования и их обсуждение

У 96,9% пациентов основной группы исходно выявлено достоверное повышение показателя ИРИ, который в среднем составил $18,64 \pm 2,15$ мкЕД/мл. Среднее значение ИРИ в контрольной группе до лечения существенно не отличалось от показателей в основной группе ($p > 0,05$). На фоне проводимой терапии в течение 8 нед у больных основной группы отмечалось достоверное уменьшение показателя ИРИ на 20,1% по сравнению с исходным уровнем (см. таблицу). В контрольной

Динамика показателей инсулина, лептина, цитолитического, холестатического синдромов после 8 нед лечения

Показатель	Основная группа ($n=66$)			Контрольная группа ($n=21$)		
	до лечения	после лечения	изменение в %	до лечения	после лечения	изменение в %
ИРИ, мкЕД/мл	$18,64 \pm 2,15$	$14,91 \pm 2,79$ $p < 0,05$	–20,1	$18,83 \pm 3,28$	$17,04 \pm 2,94$ $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$	–9,5
Лептин, нг/мл	$28,64 \pm 3,41$	$25,07 \pm 2,37$ $p > 0,05$	–12,5	$27,18 \pm 4,43$	$26,35 \pm 3,96$ $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	–3,1
ГГТП, ЕД/л	$53,67 \pm 11,94$	$26,34 \pm 3,63$ $p < 0,01$	–50,9	$54,47 \pm 10,41$	$46,32 \pm 3,54$ $p > 0,05$; $p_1 < 0,01$	–15,1
ЩФ, ЕД/л	$168,43 \pm 27,5$	$117,14 \pm 9,72$ $p < 0,05$	–30,5	$165,14 \pm 23,42$	$158,34 \pm 15,33$ $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$	–4,1
АлАТ, ЕД/л	$15,31 \pm 3,97$	$8,14 \pm 1,42$ $p < 0,01$	–46,8	$15,27 \pm 3,58$	$12,32 \pm 2,47$ $p > 0,05$; $p_1 < 0,01$	–19,3
АсАТ, ЕД/л	$16,43 \pm 2,82$	$7,18 \pm 1,71$ $p < 0,01$	–56,3	$16,39 \pm 3,37$	$12,72 \pm 2,26$ $p > 0,05$; $p_1 < 0,01$	–22,4

p – достоверность различия показателей до и после лечения; p_1 – достоверность различия показателей между основной и контрольной группами после лечения.

группе оно было незначительным (на 9,5%). При межгрупповом сравнении величин ИРИ после проведенного лечения обнаружены существенные различия ($p < 0,05$).

Среди адипоцитов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие МС, можно выделить лептин. Рецепторы лептина найдены во многих органах, в том числе в печени [2]. Предполагается, что подобно инсулину, регулирующему внутриклеточный гомеостаз глюкозы, лептин регулирует внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза [5, 8].

У 92,4% обследованных основной группы исходно отмечалось по сравнению со здоровыми лицами значимое увеличение содержания лептина, который по группе составлял $28,64 \pm 3,41$ нг/мл. В контрольной группе исходная величина лептина была аналогична и существенно не отличалась от значений у больных основной группы, у которых в среднем на фоне лечения имела тенденция к снижению уровня лептина ($25,62 \pm 3,41$ нг/мл) по сравнению с контролем (см. таблицу), что позволяет предположить о возможном влиянии Урсосана на функцию адипоцитов. Так, уменьшение величины лептина в основной группе произошло на 12,5%, в то время как в контрольной только на 3,1%.

Установлены корреляционные взаимосвязи показателя лептина с ОХ ($r = 0,83$; $p < 0,01$), с ТГ ($r = 0,85$; $p < 0,01$), с ОТ ($r = 0,81$; $p < 0,01$), ИМТ ($r = 0,76$; $p < 0,05$), позволяющие предположить активное участие его в формировании МС. Наличие корреляции между показателями лептина и инсулина ($r = 0,82$; $p < 0,01$) подтверждает влияние лептина на чувствительность к инсулину посредством прямого воздействия на уровне периферических тканей.

Интересно отметить, что у 77,8% больных основной группы, имевших начальные изменения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак) и не получавших сахароснижающую терапию, выявлена нормализация гликемического профиля, в то время как в контрольной группе показатели гликемии достигли компенсации лишь в 4,8% случаев. Снижение гипергликемии у пациентов, получавших Урсосан, можно объяснить антиоксидантным действием препарата, его способностью снижать интенсивность апоптоза [1, 2, 7, 8].

Исходные значения ТГ, ОХ, ЛПНП до лечения в основной и контрольной группах существенно не отличались. В группе получавших Урсосан показатель ТГ, являющийся основным компонентом гепатоцеллюлярных липидов, уменьшился на 39,8% от исходного, а в контроле снизился только на 16,6% ($p < 0,05$). На фоне проводимой терапии у пациентов основной группы выявлено достоверное снижение показателей ОХ и ЛПНП (соответ-

ственно на 34,7 и 16,9%) по сравнению с исходным уровнем. В контрольной группе оно было незначительным — на 11,6 и 8,1%. Уменьшение коэффициента атерогенности в процессе лечения в основной группе произошло на 36,3%, а в контрольной — на 12,5% ($p < 0,05$).

У пациентов обеих групп до лечения отмечалось увеличение активности трансаминаз (норма до 12 ЕД/л), что подтверждает суждение о формировании НАЖБП при МС практически в 100% случаев [4]. У получавших Урсосан в течение 8 нед наблюдались положительная динамика со стороны биохимических маркеров синдрома холестаза, проявлявшаяся в достоверном снижении в сыворотке крови уровней ГТПП, ЩФ, а также значимое уменьшение содержания маркеров цитолиза гепатоцитов (АлАТ, АсАТ) с существенными различиями при межгрупповом сравнении результатов лечения (см. таблицу). Уменьшение показателей ГТПП, ЩФ обусловлено замещением токсичных желчных кислот урсодезоксихолевой кислотой, что ведет к уменьшению их всасывания в подвздошной кишке и поступлению в печень [2, 6]. Встраиваясь в мембрану гепатоцитов, УДХК повышает их резистентность к повреждающему действию токсичных желчных кислот, оказывая гепатопротекторный эффект [7, 8].

Выявленный в нашем исследовании антихолестеринемический эффект при приеме Урсосана у больных с МС можно связать со снижением образования холестерина в гепатоцитах вследствие торможения активности фермента гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктазы, а также с уменьшением абсорбции холестерина в кишечнике [3]. Помимо прямого гипохолестеринемического действия, основанного на гепатопротекции, Урсосан обладает антиоксидантным, противовоспалительным, цитопротективным, антихолестатическим, иммуномодулирующим, антиапоптотическим эффектами, оказывая тем самым положительное воздействие на все компоненты МС. Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения Урсосана в комплексную терапию МС.

Выводы

1. Применение Урсосана в течение 8 нед в суточной дозе 15 мг/кг массы тела способствует уменьшению гиперинсулинемии, снижению уровня лептина, значимому уменьшению атерогенных фракций липидов и коэффициента атерогенности, играющих ведущую роль в развитии и прогрессировании метаболического синдрома.

2. Включение Урсосана в комплексное лечение больных с метаболическим синдромом приводит к улучшению работы печени, что проявляется достоверным снижением уровней ГТПП, ЩФ, АсАТ, АлАТ.

Список литературы

1. Гинсбург М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. — М.: Медпрактика, 2008. — 128 с.
1. Ginsburg M.M. Obesity: effect on metabolic syndrome development. Prophylaxis and treatment. — М.: Medpraktika, 2008. — 128 p.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 456 с.
2. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Obesity. — М.: Medical news agency, 2008. — 456 p.
3. Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В., Самсонова Н.Г., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов: Метод. рекомендации. — М., 2010. — 20 с.
3. Zvenigorodskaya L.A., Melnikova N.V., Samsonova N.G., Cherkashova Ye.A. Hypolipidemic treatment in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a place for hepatoprotectors: Method. recommendations. — М., 2010. — 20 p.
4. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопрокт. (прил. 29). — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 65.
4. Korneyeva O.N., Drapkina O.M. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. coloproctol. (Suppl. 29). — 2007. — Vol. 17, N 1. — P. 65.
5. Мамедов М.Н. Возможны ли диагностика и лечение метаболического синдрома в реальной практике? // Леч. врач. — 2006. — № 6. — С. 34–39.
5. Mamedov M.N. Diagnostics and treatment of metabolic syndrome in routine practice: is it possible? // Lech. vrach. — 2006. — N 6. — P. 34–39.
6. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома / Под ред. И.Е. Чазовой. — М., 2009. — 32 с.
6. Guidelines of experts of the All-Russia scientific society of cardiologists on diagnostics and treatment of metabolic syndrome / Ed.: I.E.Chazova. — М., 2009. — 32 p.
7. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 864 с.
7. Gastroenterology: manual / Ed.: F.I. Komarov, S.I. Rapoport. — М.: Medical informational agency, 2010. — 864 p.
8. Mendez-Sanchez N., Arrese M. Current concept in pathogenesis of fatty liver disease // Liver. — 2007. — Vol. 27, N 33. — P. 423–442.

УДК [616.98:579.835.12]-07

Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых

Комитет по подготовке проекта рекомендаций:

Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А.

Комитет экспертов: Агеева Е.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Баранская Е.К., Гриневич В.Б., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Колесова Т.А., Корочанская Н.В., Ливзан М.А., Мирончев О.В., Мордасова В.И., Низов А.А., Осипенко М.Ф., Саблин О.А., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Фаизова Л.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В.

Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults

Показания для проведения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Показаниями для **обязательного** проведения эрадикационной терапии *H. pylori* служат:

- язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и ремиссии заболевания. При осложненных формах ЯБ, в первую очередь при кровотечении, эрадикационная терапия должна быть проведена обязательно и начата при переводе больного на пероральный прием лекарственных средств;
- MALT-лимфома желудка;
- гастропатия, индуцированная приемом *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС). Успешная эрадикация *H. pylori* снижает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме НПВС и аспирина, в том числе низких доз последнего. Назначение эрадикации обязательно больным, у которых планируется длительное применение НПВС и аспирина, а также пациентам с анамнезом язвенной болезни, особенно при осложнениях этого заболевания. Однако только эрадикация *H. pylori* полностью не исключает риск возникновения гастродуоденальных язв у больных, длительно принимающих НПВС;

- состояния после операции по поводу рака желудка и после эндоскопической резекции ранних злокачественных новообразований желудка.

Назначение эрадикационной терапии **желательно** при следующих заболеваниях и состояниях, поскольку положительный эффект такого лечения доказан:

- хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, в том числе атрофический;
- необходимость длительного приема *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), например, при эрозивной форме *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ). Наличие или отсутствие *H. pylori* не оказывает влияния на выраженность симптомов, их рецидив и результаты лечения ГЭРБ. Эрадикационная терапия не усиливает уже имеющуюся ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения таких больных. Несмотря на то, что эпидемиологические исследования показывают отрицательную связь между частотой выявления *H. pylori* и развитием ГЭРБ, а также аденокарциномы пищевода, инфекцию *H. pylori* в этом случае не следует расценивать как протективный фактор;
- аутоиммунная тромбоцитопения;
- железодефицитная анемия (при отсутствии других причин);
- наличие желания пациента, в том числе имеющего близких родственников, страдающих

раком желудка (после консультации врача и при отсутствии противопоказаний).

В случае обострения неосложненной ЯБ двенадцатиперстной кишки у пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний, при отсутствии клинических симптомов допустимо после курса эрадикационной терапии не продолжать лечение с применением ИПП в качестве монотерапии. Заживление язвы при этом будет достигнуто в результате проведения собственно эрадикационной терапии.

При обострении ЯБ желудка или при осложненном течении ЯБ двенадцатиперстной кишки после курса эрадикационной терапии следует продолжить прием ИПП в качестве монотерапии до 4, а при необходимости до 8 недель. Продолжение антисекреторной терапии позволит добиться заживления язвы.

При хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после окончания эрадикационной терапии возможно продолжение лечения препаратом висмута до 4–8 недель для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка.

Диагностика инфекции *H. pylori*

Первичная диагностика

В международной практике референсными методами диагностики инфекции *H. pylori* служат дыхательный тест с мочевиной, меченой ^{13}C , и определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом. Вследствие малой доступности этих методов для первичной диагностики целесообразно применять любую методику, которая имеется в распоряжении врача.

Необходимо учитывать, что лечение с использованием ИПП может привести к ложноотрицательным результатам диагностических тестов. Поэтому рекомендуется отменить ИПП не менее чем на 2 недели до проведения диагностических мероприятий.

Серологические методы исследования антигенов к *H. pylori* могут быть назначены в качестве первичной диагностики инфекции, в том числе после недавнего приема антисекреторных или антибактериальных лекарственных средств, при язвенном кровотечении, атрофическом гастрите.

Диагностика успешности эрадикационной терапии

Указанная диагностика должна осуществляться не ранее чем через 4 недели после окончания курса антигеликобактерной терапии либо после окончания лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний. Серологические методы определения антигенов к *H. pylori* в этой ситуации не применимы.

При отсутствии референсных методов диагностики целесообразно комбинировать доступные диагностические тесты или (в случае применения методов непосредственного обнаружения бактерий в биоптате слизистой оболочки желудка — бактериологического, морфологического, быстрого уреазного теста) исследовать хотя бы два биоптата из тела желудка и один биоптат из антрального отдела.

Лечение инфекции *H. pylori*

Стандартная тройная терапия

В качестве схемы первой линии лечения принята стандартная тройная схема эрадикационной терапии: ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут, *кларитромицин* (КЛА) 500 мг 2 раза/сут и *амоксциллин* (АМО) 1000 мг 2 раза/сут или *метронидазол* (МЕТ) 500 мг 2 раза/сут.

Меры, позволяющие увеличить эффективность стандартной тройной терапии

1. Назначение дважды в сутки высокой дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной).
2. Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней.
3. Добавление к стандартной тройной терапии (ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут + КЛА 500 мг 2 раза/сут + АМО 1000 мг 2 раза/сут + ВТД 240 мг 2 раза/сут) препарата *висмута трикалия дицитрат* (ВТД).
4. Добавление к стандартной тройной терапии пробиотика *Saccharomyces boulardii*.
5. Подробное инструктирование пациента и контроль за ним для обеспечения точного соблюдения назначенного режима приема лекарственных средств.

Квадротерапия с препаратом висмута

Как вариант эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости пенициллина) может быть назначена классическая четырехкомпонентная схема на основе ВТД 120 мг 4 раза/сут + ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут + *тетрацилин* (ТЕТ) 500 мг 4 раза/сут + МЕТ 500 мг 3 раза/сут в течение 10 дней.

Квадротерапия с препаратом висмута может применяться в качестве схемы терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной схемы.

Тройная терапия с левофлоксацином

Тройная терапия с *левофлоксацином* (ЛЕВ) включает в себя ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут + ЛЕВ 500 мг 2 раза/сут + АМО 1000 мг 2 раза/сут (продолжительность лечения 10 дней). Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по взвешен-

ным показаниям после неудачной попытки эрадикации первой линии.

Последовательная терапия

Последовательная терапия рекомендуется как альтернативный вариант лечения, назначение которого осуществляет гастроэнтеролог. Пациент получает первые 5 дней ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут + АМО 1000 мг 2 раза/сут, а в последующие 5 дней — ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут + КЛА 500 мг 2 раза/сут + МЕТ или тинидазол 500 мг 2 раза/сут.

Последовательная схема демонстрирует высокую эффективность, которая мало зависит от уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину. В настоящее время она является многообещающим вариантом лечения, однако в России требуется проведение собственных исследований,

которые позволили бы уточнить место данной схемы в терапии инфекции *H. pylori*. В качестве варианта четырехкомпонентной схемы обсуждается возможность назначения ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут + АМО 1000 мг 2 раза/сут + КЛА 500 мг 2 раза/сут + МЕТ или тинидазола 500 мг 2 раза/сут.

Схемы лечения и последовательность их назначения

ИПП применяют в составе эрадикационной терапии в следующих дозах:

- лансопразол 30 мг 2 раза/сут или
- омепразол 20 мг 2 раза/сут или
- пантопразол 40 мг 2 раза/сут или
- рабепразол 20 мг 2 раза/сут или
- эзомепразол 20 мг 2 раза/сут.

Выбор схемы	Название эрадикационной схемы	Препараты
1-я линия	Стандартная тройная терапия	ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут + КЛА 500 мг 2 раза/сут + АМО 1000 мг 2 раза/сут (или МЕТ 500 мг 2 раза/сут) Длительность терапии 7 или 10–14 дней
	Квадротерапия с препаратом висмута	ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут + ТЕТ 500 мг 4 раза/сут + МЕТ 500 мг 3 раза/сут + ВТД 120 мг 4 раза/сут Длительность терапии 10 дней
2-я линия	Квадротерапия с препаратом висмута	ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут + ТЕТ 500 мг 4 раза/сут + МЕТ 500 мг 3 раза/сут + ВТД 120 мг 4 раза/сут Длительность терапии 10 дней
	Тройная терапия с левофлоксацином	ИПП в стандартной дозе 2 раза/сут + ЛЕВ 500 2 раза/сут + АМО 1000 мг 2 раза/сут Длительность терапии 10 дней
3-я линия	Основана на определении антибиотикорезистентности <i>H. pylori</i>	

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Е.В. Винницкая — **Спонтанный бактериальный перитонит у больных циррозом печени.**

Ye.V. Vinnitskaya — **Spontaneous bacterial peritonitis at patients with liver cirrhosis (The theses for PhD degree)**

Цель работы — совершенствование диагностики, классификации и лечения *спонтанного бактериального перитонита* (СБП) у больных *циррозом печени* (ЦП) на основе современных патогенетических подходов.

Обследовано 286 больных ЦП различной этиологии, осложненным отечно-асцитическим синдромом. Возраст пациентов (204 мужчины и 82 женщины) составил от 17 до 72 лет, длительность заболевания от 1 года до 11 лет.

Критерии включения в исследование — наличие предварительного диагноза ЦП и свободной жидкости в брюшной полости.

Диагноз СБП устанавливали на основании рекомендаций Международного клуба по изучению асцита с учетом предложенных диагностических критериев, согласно которым выделяли 3 варианта СБП (А. Rimola и соавт., 2000).

Забор *асцитической жидкости* (АЖ) осуществлялся из брюшной полости при парацентезе под контролем *ультразвукового исследования* (УЗИ). Проводились клинический анализ крови и подсчет числа нейтрофилов в АЖ и биохимический анализ крови и АЖ. Выраженность печеночно-клеточной недостаточности оценивали по системе критериев *Child–Pugh*.

Уровень цитокинов — *интерлейкин-1 β* (IL-1 β), *туморнекротизирующий фактор альфа* (TNF- α), *интерлейкин-4* (IL-4), *трансформирующий фактор роста- β* (TGF- β) в сыворотке крови и АЖ определяли методом иммуноферментного анализа.

Выраженность *печеночной энцефалопатии* (ПЭ) у больных ЦП оценивали с помощью психометрических тестов, теста связи чисел, методики ВЗП с использованием прибора «HEPAtonorm™ Analyzer» (Германия). Для подтверждения диагноза ЦП в ряде случаев проводилась непрямая ультразвуковая эластометрия с применением прибора «FibroScan», (Франция).

Бактериологическое исследование крови и АЖ осуществляли по общепринятой методике на кровяных средах.

Для определения качественного и количественного состава кишечных микроорганизмов по концентрации мономерных химических компонентов микробных клеток и их метаболитов в АЖ применялся метод *газовой хроматографии–масс-спектрометрии* (ГХ-МС).

Определение *ципрофлоксацина* (ЦПФ) в сыворотке крови и АЖ осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

По мнению автора, СБП — полиэтиологическое осложнение декомпенсированного ЦП с неблагоприятным прогнозом, когда в результате транслокации кишечной флоры, на фоне избыточного бактериального роста, происходит контаминация асцитической жидкости, сопровождающаяся воспалением брюшины, системным воспалительным ответом с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. СБП в классическом варианте наблюдается у 10% больных ЦП, чаще алкогольного генеза (88%).

Клинические проявления СБП в отличие от вторичного бактериального перитонита носят, как правило, стертый характер. Среди клинико-лабораторных признаков наиболее часто встречаются: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом (62,1%), повышение температуры тела (51,7%), абдоминальный болевой синдром (41,4%), тахикардия (41,4%), диспептические явления — тошнота, рвота (34,5%), диарея (20,7%), гепаторенальный синдром (10,3%), немотивированное нарастание ПЭ (20,7%).

При УЗИ у больных ЦП как при спонтанном, так и при вторичном бактериальном перитоните наиболее часто выявляется акустическая неоднородность АЖ в виде взвеси, нитей фибрина и шварт (специфичность 79,8%, чувствительность 86%), которая может использоваться в качестве

скринингового теста для диагностики бактериального перитонита.

Повышение содержания С-реактивного белка в АЖ (от 2 до 3 норм) у больных ЦП, осложненным асцитом, свидетельствует о развитии воспаления и является одним из диагностических критериев бактериального перитонита.

В дополнение к известным лабораторным диагностическим тестам СБП (подсчет палочкоядерных лейкоцитов/мм³, выявление микроорганизмов в АЖ микробиологическим методом) у больных декомпенсированным ЦП в сыворотке крови и асцитической жидкости обнаружены повышенные концентрации цитокинов, а именно: IL-1 β – 678,6 $\pm$ 92,3 и 323,6 $\pm$ 36,9 пг/мл, TNF- α – 953,9 $\pm$ 142,1 и 315,3 $\pm$ 42,1 пг/мл, IL-4 – 604,5 $\pm$ 82,3 и 424,0 $\pm$ 51,4 пг/мл, TFG- β – 534,4 $\pm$ 78,3 и 628,0 $\pm$ 79,1 пг/мл соответственно, что подтверждает наличие воспалительного процесса. Средние значения для цитокинов сыворотки крови и АЖ в норме 45,2 $\pm$ 6,5 пг/мл.

По данным ГХ-МС, критерием инфицированности АЖ является достоверно значимое (от 2 до 10 раз) превышение концентраций маркеров кишечных микроорганизмов – мономерных химических компонентов микробной клетки и ее метаболитов.

При первичном бактериальном перитоните количество нейтрофилов и концентрация химических маркеров микроорганизмов в АЖ в 2 и более раз ниже, чем при вторичном. Этот факт подтверждает роль избыточного бактериального роста в процессах усиления транслокации микроорганизмов при первичном бактериальном перитоните. Применение ГХ-МС доказывает полиэтиоло-

гичный генез СБП и открывает новые патогенетические подходы к его лечению.

Наличие и величина асцита оказывают существенное влияние на фармакокинетические параметры ЦПФ и его терапевтическую эффективность. У больных с выраженным (напряженным) асцитом (I гр.) вследствие увеличения объема распределения 500 мг ЦПФ наблюдается резкое снижение соотношения AUC_{АЖ}/MIC (43,8 $\pm$ 3,6 ч при норме 100 ч). Среднее значение AUC_{АЖ}/MIC у больных с умеренным асцитом (II гр.) соответствовало 187,3 $\pm$ 5,6 ч.

В дополнение к Международной классификации (Консенсусу СБП, 2000) выделен четвертый – низконефтрофильный, культуронегативный вариант СБП (предстадия), критерием которого является наличие клинических проявлений бактериального перитонита и статистически значимое повышение химических маркеров микроорганизмов в АЖ при содержании нейтрофилов менее 250/мм³. Выделение четвертого варианта повышает качество диагностики этого осложнения у больных декомпенсированным ЦП с 10,0 до 21,0%.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Л.Б. Лазебник.

Дата защиты: 16.10.2009 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Правила для авторов

Наиболее желательным способом подачи статьи для рассмотрения на предмет публикации в «**Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**» является «загрузка» через сайт журнала www.gastro-j.ru. Подача статей осуществляется через раздел «Подать статью» в личном кабинете (доступен для зарегистрированных и авторизованных пользователей). Редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или одобрения. При «загрузке» материалов через сайт необходимо предоставить сканированный вариант данных документов.

3. В редакцию направляются:

а) текст статьи, набранный в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата A4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12 пт. Допустимый объем:

— оригинальные исследования — до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы,
— лекции и обзоры — до 20 страниц,
— обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии — до 6 страниц;

б) резюме (абстракт) на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) сопроводительное письмо в отсканированном виде.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format — Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме (абстракт) оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus. Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова». Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения (в том числе и на английском языке).

7. **Обязательно указание информации о всех авторах в тексте подаваемой статьи и в поле «Авторы» в разделе «Подать статью»:**

— фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и ученое звание;

— название учреждения, в котором работает данный автор;

— контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты;

— данные автора, ответственного за переписку, должны быть представлены на русском и английском языках.

За правильность и своевременность информации об авторах статьи и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут ответственность авторы статьи.

8. Для оперативной связи редакции с автором будет использован адрес электронной почты, указанный при регистрации на сайте автором, подающим статью.

9. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений.

10. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) обязательно должны иметь подписные подписи с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

11. Таблицы должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы — точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.

12. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

13. Пристатейный библиографический список (представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках) должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 45 источников.

Цитируемые русскоязычные источники должны быть переведены на английский язык.

14. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

16. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

17. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Для подачи статьи необходимо зарегистрироваться или авторизоваться, если вы уже зарегистрированы, и перейти в раздел «Подать статью» в «Личном кабинете».

Если у вас возникли какие-либо вопросы, обращайтесь по адресу — admin@gastro-j.ru

Адрес редакции: 119146, Москва, а/я 31, ГАСТРО «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»; эл. почта editorial@gastro-j.ru