

Лекции и обзоры

<i>А.А. Самсонов</i> Продолжая традиции кафедральной научной школы (К 40-летию кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ).....	4
<i>И.В. Маев, А.В. Свиридова, Ю.А. Кучерявый</i> Заболевания билиарного тракта (Обзор материалов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 10–12 октября 2011 г., Москва).....	7
<i>И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.Н. Казюлин</i> Заболевания поджелудочной железы (Обзор материалов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 10–12 октября 2011 г., Москва).....	13

Оригинальные исследования

<i>О.К. Ботвиньев, А.В. Еремеева</i> Сравнительная характеристика фено-генотипических признаков у новорожденных с атрезией двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки.....	20
<i>А.П. Погромов, Г.М. Дюкова, М.Л. Леонова</i> Психовегетативные аспекты функциональной желудочной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, эффективность терапии дулоксетином	26
<i>В.К. Лядов, В.Н. Егиев, А.П. Серяков, О.В. Кучерук, Е.С. Дарда, А.З. Негардинов</i> Саркопения и распределение жировой ткани у пациентов с колоректальным раком.....	33

Гепатология

<i>С.Ф. Галимова</i> Лекарственные поражения печени (Часть 1-я).....	38
<i>И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, Е.А. Маевская</i> Заболевания печени (Обзор материалов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 10–12 октября 2011 г., Москва)	49
<i>И.А. Белафина, О.П. Дуданова</i> Роль альфа-фетопротеина в комплексной диагностике прогрессирующего течения хронических гепатитов В и С	57

Новости колопроктологии

<i>А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина, А.Г. Харитонов</i> Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита как показание к проведению антицитокиновой терапии	63
---	----

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Ю.О. Шульпекова</i> Пробиотики и продукты функционального питания	70
---	----

Методические рекомендации

<i>В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина, И.М. Картавенко, В.А. Киприанис, О.З. Охлобыстина, Н.В. Новожилков</i> Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии	80
---	----

The lectures and reviews

A.A. Samsonov

Continuing traditions of cathedral scientific school
(To the 40-anniversary of the chair of internal diseases propedeutics
and gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry)..... 4

I.V. Mayev, A.V. Sviridova, Yu.A. Kucheryavy

Biliary diseases
(Review of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week proceedings,
October, 10–12, 2011, Moscow) 7

I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, A.N. Kazyulin

Diseases of the pancreas
(Review of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week proceedings,
October, 10–12, 2011, Moscow) 13

Original investigations

O.K. Botvin'yev, A.V. Ereemeeva

The comparative characteristic of pheno- and genotypical signs
in neonates with atresia of duodenum and other parts
of the small intestine..... 20

A.P. Pogromov, G.M. Dyukova, M.L. Leonova

Psychological and autonomous nervous system features of functional
gastric dyspepsia and irritable bowel syndrome, duloxetine
treatment efficacy 26

V.K. Lyadov, V.N. Yegiyev, A.P. Seryakov, O.V. Kucheruk,

Ye.S. Darda, A.Z. Negardinov

Sarcopenia and fat tissue distribution in patients
with colorectal cancer..... 33

Hepatology

S.F. Galimova

Drug-induced liver injuries (Part 1)..... 38

I.V. Mayev, A.N. Kazyulin, Yu.A. Kucheryavy, Ye.A. Mayevskaya

Liver diseases
(Review of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week proceedings,
October, 10–12, 2011, Moscow) 49

I.A. Belavina, O.P. Dudanova

Role of alpha-fetoprotein in complex diagnostics of progressing
course of chronic hepatitis B and C 57

News of coloproctology

A.Yu. Baranovsky, E.A. Kondrashina, A.G. Kharitonov

Prognosis of unfavorable course of ulcerative colitis as indication
for anticytokine therapy..... 63

National college of gastroenterologists, hepatologists

Yu.O. Shulpekova

Probiotics and functional nutrition products 70

Guidelines

V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin, T.L. Lapina, I.M. Kartavenko,

V.A. Kiprianis, O.Z. Okhlobystina, N.V. Novozhilov

Guidelines of the Russian gastroenterological association
on diagnostics and treatment of functional dyspepsia..... 80

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

Продолжая традиции кафедральной научной школы

(К 40-летию кафедры пропедевтики внутренних болезней
и гастроэнтерологии МГМСУ)

А.А. Самсонов

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО
«Московский государственный медико-стоматологический университет»
Минздравсоцразвития России*

Continuing traditions of cathedral scientific school

*(To the 40-anniversary of the chair of internal diseases propedeutics
and gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry)*

A.A. Samsonov

*Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed
institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry»
Ministry of Health and Social Development of Russia*

История кафедральных научных школ остается одной из наиболее актуальных проблем истории науки, в том числе в клинической медицине, так как дает возможность проследить преемственность клинических традиций. В частности, связи основоположников и ныне работающих сотрудников ряда терапевтических кафедр довольно молодого, основанного в конце 60-х — начале 70-х годов XX века, лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета с основными московскими терапевтическими школами.

В сентябре 2011 г. исполнилось 40 лет кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ, научная школа которой сыграла особенно важную роль в становлении терапии как учебного предмета и направления научных исследований университета.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ММСИ была основана 1 сентября 1971 г. В течение первого года обязанности заведующего кафедрой исполнял профессор З.К. Трушинский.

С 15 октября 1972 г. по июль 1978 г. кафедрой руководил профессор, в дальнейшем академик РАМН В.М. Боголюбов. Василий Михайлович в короткий срок сумел создать из специалистов, прошедших различные клинические школы, единый педагогический коллектив. Под его руководством на основной клинической базе кафедры, МСЧ № 33, была организована лаборатория изотопной диагностики. В практику работы терапевтических отделений были внедрены новые методы исследования: сканирование печени, почек, легких, щитовидной железы, радиокордиография, определение мышечного кровотока, дуоденоманометрия, многомоментное фракционное дуоденальное зондирование и ряд других.

Основной проблемой научного поиска кафедры в этот период была ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония. Изучались диагностические возможности радиоизотопных методов в распознавании заболеваний сердца и сосудов. Результатом этой работы явилась монография профессора В.М. Боголюбова «Радиоизотопная диагностика заболеваний легких и сердца» (1975).

Самсонов Алексей Андреевич — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ. Контактная информация: aleksey.samsonov@gmail.com; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1
Samsonov Alexey A. — professor of the Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health and Social Development of Russia. Contact information: aleksey.samsonov@gmail.com; 127473, Moscow, str. Delegatskaya, 20/1



Коллектив кафедры

Новый этап развития кафедры начался после того, как в 1978 г. ее возглавил ученик Алексея Алексеевича Шелагурова профессор Леонид Павлович Воробьев. Научная школа, возглавляемая заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета 2-го МГМИ А.А. Шелагуровым, достигла к тому времени права называться основоположницей отечественной панкреатологии. Под руководством Алексея Алексеевича осваивались новейшие методы функционального исследования поджелудочной железы, разрабатывались новые современные методы диагностики и лечения панкреатита. Им впервые разработан так называемый метод «диастазных кривых», позволивший более точно судить о состоянии внешне- и внутрисекреторной деятельности поджелудочной железы и приобретший большую популярность во многих клиниках нашей страны. В дальнейшем исследованиями его учеников установлены коррелятивные связи в патологических условиях между печенью, желчными путями, желудком, щитовидной железой, сердечно-сосудистой системой, поджелудочной железой и т. д. Среди этих работ был и научный труд Л.П. Воробьева «Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных язвенной болезнью и хроническим холециститом».

Придя на кафедру молодым профессором, Л.П. Воробьев переориентировал научную работу коллектива на гастроэнтерологическое направление, продолжая исследования по патологии

поджелудочной железы и билиарного тракта. К этому времени кафедра представляла собой уже вполне сложившийся в педагогическом и научном отношении коллектив. На двух клинических базах кафедры в ЦКБ МПС им. Н.А. Семашко и в МСЧ № 33 были организованы лаборатории функциональных методов исследования сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, лаборатория исследования микроциркуляции. Затем к ним добавились лаборатория по функциональной диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта с применением зондовых методов исследования, эндоскопии, кабинет УЗИ.

Результатом научной работы кафедры в этот период стало опубликование большого количества научных статей, методических пособий, выполнение кандидатских и докторских диссертаций, посвященных актуальным вопросам гастроэнтерологии и гепатологии.

Ведущим научным направлением продолжала оставаться гастроэнтерологическая тематика, в том числе ее новое направление — функциональная патология желудочно-кишечного тракта. Отдельно следует выделить ряд работ, посвященных межорганным взаимоотношениям, в частности изучению микроциркуляции и центральной гемодинамики при заболеваниях печени (И.В. Маев), гастрокардиальным взаимосвязям (А.Н. Казюлин), эрозивно-язвенным поражениям двенадцатиперстной кишки в аспекте микроциркуляторной патологии (А.А. Самсонов), динамике изменений психологического профи-

ля личности под влиянием лечения у больных гастроэнтерологического профиля (Е.И. Вовк), проявлениям дискинезии желчных путей, дисморфии желудка, дуоденогастрального рефлюкса (Л.М. Салова).

В сентябре 1998 г. кафедра пропедевтики внутренних болезней была объединена с кафедрой гастроэнтерологии МГМСУ и реорганизована в кафедру пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и гастроэнтерологии. Реорганизованную кафедру возглавил ученик Л.П. Воробьева профессор, доктор медицинских наук, в настоящее время член-корреспондент РАМН Игорь Вениаминович Маев, закрепивший и продолживший накопленные традиции.

За короткий срок кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ под руководством И.В. Маева не только продолжила основное, идущее от А.А. Шелагурова, панкреатологическое направление, но и вышла в число ведущих панкреатологических школ страны, не оставляя при этом и других направлений гастроэнтерологии и гепатологии, на которых кафедра также добилась определенных успехов. Подтверждением тому являются сотни научных публикаций в ведущих отечественных и зарубежных медицинских изданиях, выступления руководителя кафедры и его коллег на российских и международных гастроэнтерологических и гепатологических форумах.

В настоящее время доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки, заслуженный врач России И.В. Маев, являясь одновременно проректором

МГМСУ по лечебной работе, первым проректором, возглавляет большой кафедральный коллектив научно-педагогических работников, среди которых успешно трудятся профессора А.Н. Казюлин, Г.Л. Юренев, А.А. Самсонов, В.А. Шестаков, Т.Е. Полунина, И.Н. Никушкина, А.Г. Каракозов, Ю.Н. Лященко, доценты Ю.А. Кучерявый, Г.А. Бусарова, А.Ю. Гончаренко, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева, Н.Г. Андреев, А.Б. Петухов, ассистенты — кандидаты медицинских наук С.В. Черемушкин, Е.В. Белявцева, Е.Е. Павлеева и многие другие.

Отдельным научно-педагогическим достижением кафедры является выпуск в свет большого количества научных монографий, учебников и практических руководств, среди которых особо хотелось бы выделить монографию в двух томах «Болезни поджелудочной железы» (И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, 2008), одноименное практическое руководство тех же авторов (2009), монографию «Болезни двенадцатиперстной кишки» (И.В. Маев, А.А. Самсонов, 2005), двухтомный учебник по пропедевтике внутренних болезней (2012).

Изданием указанных фундаментальных трудов, как ни чем иным, подтверждается неразрывная связь научной школы, возглавляемой И.В. Маевым, между историей отечественной панкреатологии в лице А.А. Шелагурова, выпустившего бестселлеры своего времени «Клиника рака поджелудочной железы» (1960), «Панкреатиты» (1967), «Болезни поджелудочной железы» (1970), и настоящим.

УДК 616.361(032)

Заболевания билиарного тракта

(Обзор материалов Семнадцатой Российской
Гастроэнтерологической Недели, 10–12 октября 2011 г., Москва)

И.В. Маев, А.В. Свиридова, Ю.А. Кучерявый

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»
Минздравсоцразвития России

Biliary diseases

(Review of the Seventeenth Russian Gastroenterological
Week proceedings, October, 10–12, 2011, Moscow)

I.V. Mayev, A.V. Sviridova, Yu.A. Kucheryav

Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed
institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry»
Ministry of Health and Social Development of Russia

Цель обзора. Проанализировать материалы Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели (10–12 октября 2011 г., Москва), опубликованные в разделе «Билиарный тракт» (Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 5. – Прил. 38).

Основные положения. Проведен анализ 29 тезисов, принятых к печати в качестве материалов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели. Из них 14 работ (48,3%) посвящены вопросам консервативного и хирургического лечения патологии билиарного тракта, реабилитации после хирургических вмешательств, достижениям комплаентности в лечении пациентов. Всего в 44,8% принятых к публикации тезисов приведены результаты статистического анализа. Прочие работы, ряд из которых вызывает большой интерес, к сожалению, пока остаются в рамках описательных исследований и мнений экспертов.

Заключение. Целесообразно улучшить качество присылаемых авторами тезисов, в первую очередь за счет соблюдения требований, предъявляемых к публикации и приведению результатов статистического анализа.

Ключевые слова: билиарный тракт, холецистит, лечение.

The aim of review. To analyze proceedings of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week (October, 10–12, 2011, Moscow), published in «The biliary tract» section (Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5. – Suppl. 38).

Original positions. Analysis of 29 abstracts, accepted for publication as proceedings of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week, was carried out. Of them 14 publications (48,3%) were devoted to issues of conservative and surgical treatment of biliary diseases, rehabilitation after surgical operation, achievement of patients treatment compliance. Overall 44,8% of abstracts accepted to publication contained results of statistical analysis. Other publications, though of major interest, unfortunately, were bare descriptive works or specialists' opinions.

Conclusion. It is necessary to improve quality of the theses presented by authors, first of all by compliance with requirements for publication and presentation of statistical analysis results.

Key words: the biliary tract, cholecystitis, treatment.

Свиридова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России. Контактная информация: proped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Sviridova Anna V. — MD, assistant-professor, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health and Social Development of Russia. Contact information: proped@mail.ru; 127473, Moscow, str. Delegatskaya, 20/1

Каждый год проходит научный конгресс «Российская Гастроэнтерологическая Неделя», на котором поднимаемые проблемы обсуждаются не только гастроэнтерологами, но и врачами других специальностей, чьи профессиональные интересы входят в круг этих проблем.

Целью настоящего тематического обзора стал анализ материалов, посвященных заболеваниям *билиарного тракта* (БТ).

Всего в разделе «Билиарный тракт» было опубликовано 29 абстрактов, из них работ, выполненных в России, оказалось 22, в ближнем Зарубежье (страны бывшего СССР) — 7. Представленность по странам и городам России приведена на рисунке.

Опубликованные тезисы условно можно разделить по тематике на следующие подгруппы:

- патофизиология заболеваний БТ, влияние других заболеваний на развитие дисфункций БТ, а также влияние патологии БТ на миокард;
- вопросы инструментальной диагностики заболеваний БТ;
- вопросы консервативного и хирургического лечения больных с патологией БТ, их реабилитации, достижения комплаентности в лечении;
- прочие.

Число тезисов в выделенных подгруппах представлено в табл. 1.

Лишь в 13 (44,8%) абстрактах проведен статистический анализ. Прочие тезисы (16; 55,2%) можно классифицировать как описательные работы, наблюдения, обмен опытом и мнения экспертов, имеющие, как известно, самый низкий уровень доказательности (табл. 2) [6].

Практически половина работ (14 из 29) были посвящены вопросам профилактики заболеваний БТ, лечения, реабилитации больных. В 6 тезисах результаты статистически оформлены, однако в 3 работах, основанных на статистическом анализе, выводы сомнительны [3, 14].

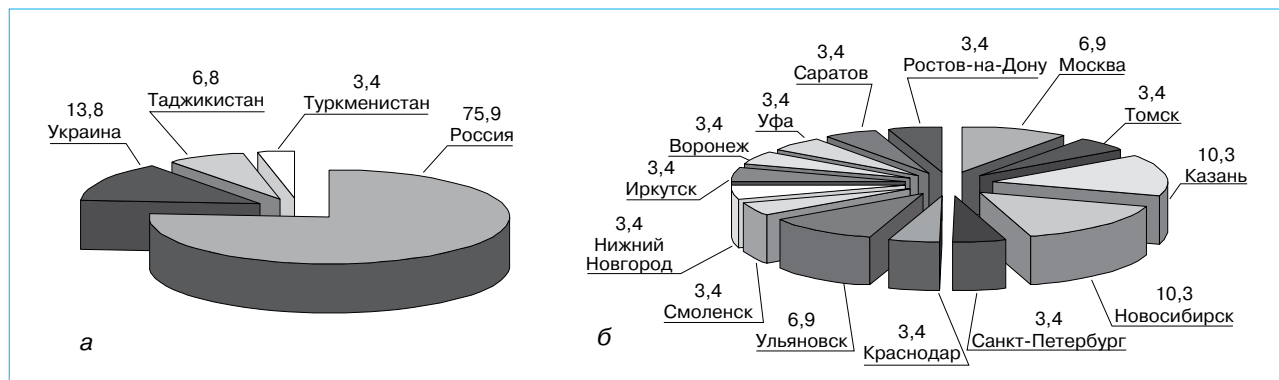
Из 9 тезисов, посвященных консервативному лечению, можно условно выделить 3 подгруппы, так как часть работ попадает под сочетание нижеприведенных критериев:

— пилотные и экспериментальные исследования, в которых для лечения хронического бескаменного холецистита применялась гидроколонтотерапия и использовалась бутилированная минеральная вода, не зарегистрированная в Российской Федерации (всего 2 абстракта, 120 включенных пациентов; не приведены достоверные данные);

— исследования по эффективности схем лечения различной патологии БТ (изолировано и при наличии сопутствующих заболеваний). Так, в 3 работах высоко оценен эффект *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) в комплексной терапии билиарного сладжа у 56 больных и у 47 беременных с конституциональным синдромом, но результаты этих работ носят описательный характер. Статистически достоверно доказаны эффективность УДХК у 141 пациента после холецистотомии в качестве снижения литогенных свойств желчи, а также влияние электростимуляции желчного пузыря на нормализацию моторно-эвакуаторной функции;

— исследования, оценивающие эффективность введения различных лекарственных средств, например иммуномодуляторов (1 абстракт по использованию азоксимера бромид у 29 больных), спазмолитика и препарата лактулозы — дюспаталина и дюфалака (1 абстракт — 35 пациентов), антибиотиков широкого спектра действия при сочетании патологии БТ с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (1 абстракт — 62 пациента); в исследованиях отсутствуют доказательства достоверности данных.

Названия лекарственных препаратов даны во всех 8 работах — в 7 из них приведены только коммерческие названия без указания международного непатентованного названия (МНН) и/или состава (одно из этих средств в России не зарегистрировано, что существенно затрудняет восприятие информации читателем без поиска дополнительных сведений). Лишь в 1 работе из 12 (8,3%) представлены МНН с расшифровкой коммерческого названия, суточная доза препарата, кратность введения, длительность курса.



Распределение абстрактов в рубрике «Билиарный тракт», %: а — по странам, б — по городам России

Таблица 1

Распределение опубликованных абстрактов по условно выделенной тематике

Тематика	Число абстрактов	% от общего числа
Вопросы патофизиологии заболеваний БТ, влияние билиарной патологии на миокард, влияние других заболеваний на функциональный аппарат БТ	11	37,9
Инструментальная диагностика патологии БТ	2	6,9
Консервативное и хирургическое лечение больных с патологией БТ, их реабилитация, достижения комплаентности в лечении	14	48,3
Прочие	2	6,9

Таблица 2

Анализ абстрактов, в которых проведен статистический анализ результатов

Тематика	Число абстрактов	%*	Количество больных	%**
Вопросы патофизиологии заболеваний БТ, влияние патологии БТ на миокард, влияние других заболеваний на функциональный аппарат БТ	6	46,1	8457	89,9
Консервативное и хирургическое лечение больных с патологией БТ, их реабилитация, достижения комплаентности в лечении	6	46,1	864	9,2
Прочие	1	7,8	87	0,9
В с е г о ...	13	100,0	9408	100,0

* % высчитывался от общего числа абстрактов с проведенным статистическим анализом ($n=13$);** % высчитывался от общего числа больных, включенных во все 13 исследований со статистическим анализом ($n=9408$).

Обзор наиболее интересных исследований

В работе Н.М. Козлова и соавт., посвященной изучению закономерностей развития функциональных нарушений билиарного тракта при заболеваниях желчевыводящих путей, было показано, что снижение абсорбционной и выделительной функций желчного пузыря (ЖП) приводит к внутрипузырному холестазу, а снижение поглотительно-выделительной функции печени и повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы в плазме крови — к внутрипеченочному холестазу [7]. Любопытно, что у лиц с дисфункцией ЖП и больных с некалькулезным холециститом достоверно чаще развивался внутрипузырный холестаз, а у лиц с калькулезным холециститом и постхолецистэктомическим синдромом — внутрипеченочный холестаз. К сожалению, авторами не приведены достоверные статистические данные, на которых основываются выводы, поэтому хотелось бы увидеть приведенные в абстракте результаты опубликованными в полном объеме.

Интересное исследование по профилактике рецидива холецистолитиаза после органосохраняющей операции на желчном пузыре проведено на Украине (Бабий А.М., Шевченко Б.Ф., г. Днепропетровск) [2]. В исследование вошли 83 пациента после неосложненного одиночного холецистолитиаза, у 40 из них была выполнена холецистотомия. Достоверно доказано, что элек-

тростимуляция ЖП приводит к увеличению в 1,4 раза эффективности желчеотделения, особенно после ее курсового применения после холецистолитомии, а при комбинации с приемом УДХК в дозе 10 мкг/кг снижаются литогенные свойства желчи в порции «В» в 2,5 раза и в порции «С» в 1,7 раза. Отдаленные результаты, оцененные у 33 пациентов спустя 3,5 года, также свидетельствовали о восстановлении моторно-эвакуаторной функции ЖП — всего в 24,3% случаев сохранялась его гипотония и у одного пациента выявлен холецистолитиаз. Не четко представлена характеристика контрольной группы и не понятно, для чего она указана в разделе «Материалы и методы», так как авторы анализировали результаты исследования до и после комплексного лечения группы больных после холецистолитотомии.

В Государственном медицинском университете Новосибирска М.И. Скалинской и соавт. [10] проведена работа, доказывающая, что у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани ($n=117$) чаще встречается гипомоторная дискинезия ЖП (95%). Выявлена прямая взаимосвязь между клиническими проявлениями и интенсивностью болевого абдоминального синдрома (в 4 раза возрастала боль при выраженной недифференцированной дисплазии соединительной ткани); кроме того, возрастали литогенные свойства желчи, особенно у пациентов с заметными клиническими проявлениями дисплазии. Таким образом, больные с недиффе-

ренцированной дисплазией соединительной ткани входят в группу риска развития калькулезного холецистита, требующего назначения профилактических мер.

Важное исследование для понимания взаимосвязи уровней липидов крови и отягощенной наследственности по *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) с метаболическим синдромом и без него проведено И.Н. Григорьевой и соавт. [5]. Эта небольшая работа включала 71 больного с указанной наследственной отягощенностью по материнской линии, у 25,8% из них выявлен метаболический синдром по критериям АТР III. Достоверно доказано, что при наличии метаболического синдрома значительно повышается уровень триглицеридов в крови ($3,08 \pm 0,3$ ммоль/л), при его отсутствии он составляет $2,04 \pm 0,2$ ммоль/л. Показатели остальных маркеров липидного профиля не отличались у пациентов двух обследованных групп. При оценке сократительной функции ЖП по данным дуоденального зондирования установлено, что в случае отсутствия метаболического синдрома у 57,9% больных имеет место гипомоторная функция ЖП, а при его наличии в $2/3$ случаев отмечена нормальная либо гиперкинетическая функция на фоне высоких показателей литогенности желчи. Желательно оценить данные ультразвукового исследования ЖП у этих больных и проследить динамику течения развития ЖКБ у лиц с метаболическим синдромом и без него.

Очень актуальная для клиницистов работа представлена Е.А. Александровой и соавт. [1], наблюдавших в течение 26 лет (1984–2010 гг.) 20 больных *первичным склерозирующим холангитом* (ПСХ). Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза 32 ± 13 лет. Первые признаки ПСХ отмечены в возрасте 26 ± 16 лет. Средняя продолжительность болезни на момент первого обращения составила $1,6 \pm 2,5$ года. Авторами выявлены внепеченочные проявления ПСХ у 70% пациентов: у 45% — язвенный колит, у 15% — болезнь Крона, у 10% — аутоиммунный тиреоидит, у 10% — синдром Шегрена. Интересно, что у 4 больных первые признаки ПСХ одновременно сочетались с внепеченочными проявлениями, у 5 сначала проявились внепеченочные признаки болезни и в среднем через $1,4 \pm 3,3$ года у большинства уже были обнаружены печеночные признаки. В среднем первые проявления системных заболеваний наблюдались спустя $2,1 \pm 6,7$ года от клинического дебюта ПСХ. Что касается осложнений, то у одной больной с болезнью Крона развилось кишечное кровотечение, а у одной больной с язвенным колитом — аденокарцинома толстой кишки. Поэтому клиницистам следует помнить о сочетании аутоиммунных заболеваний и при выявлении одного из них продолжать дифференцированный поиск

возможной другой аутоиммунной патологии для определения тяжести состояния больных и прогноза заболевания.

Важный опыт приобретен в Воронеже, где разработана тактика ведения больных с механической желтухой, обусловленной холедохолитиазом [4]. Выбор тактики лечения определялся характером патологии и выраженностью желтухи. При уровне билирубина в анализе крови до 100 ммоль/л оперативное лечение проводили в два этапа: первый — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с эндоскопической папиллосфинктеротомией и второй — лапароскопическая холецистэктомия, контрольное интраоперационное ультразвуковое исследование, дренирование холедоха. При цифрах билирубина более 100 ммоль/л вначале осуществляли чрескожную чреспеченочную гепатостомию под контролем УЗИ, затем лапаротомию после нормализации показателей билирубина, так как при его высоком содержании создаются условия для кровотечения. В результате представленной тактики удалось избежать летальных исходов. К сожалению, авторами не приведены достоверные статистические данные, вероятно из-за лимита объема тезисов.

Э.И. Халиулина из Государственной медицинской академии г. Казани [12] представила ретроспективный обзор 110 историй болезни больных, перенесших неотложную холецистэктомию в 2007–2008 гг. на базе городской клинической больницы № 7. В 85,5% случаев проведена лапароскопическая холецистэктомия, в 5,5% — лапаротомическая холецистэктомия, в 7,3% — холецистэктомия в сочетании с холедоходуоденостомией, в 1,7% — лапароскопическая холецистэктомия с последующей эндоскопической папиллосфинктеротомией. Причиной оперативных вмешательств являлись неосложненный острый калькулезный холецистит (43,6%) и холедохолитиаз (31,8%), в большинстве случаев извлекались множественные камни диаметром 0,5–1,5 см. Другими причинами, приведшими к неотложной холецистэктомии, был хронический калькулезный холецистит, который в 10% случаев осложнился стриктурой терминального отдела холедоха и в 2,7% — водянкой желчного пузыря. У 6 пациентов причиной оперативного лечения послужило развитие острого калькулезного холецистита, осложненного перивезикулярным инфильтратом. Установлена также сопутствующая патология: в 46,4% имел место стеатоз печени, в 40,9% — хронический панкреатит.

В г. Душанбе В.Ш. Шарипов и соавт. [13] изучали возможность *магнитно-резонансной холецистохолангиопанкреатографии* (МРХПГ) в диагностике холестаза в условиях ургентной клиники. Было проанализировано 63 исследования более чем за 5 лет в разных режимах: 46 — в режимах T1 (FLASH), T2 (Turbo S.E. и HASTE), T2-TSE+FS (подавление жира). Наименее под-

верженной артефактам оказалась последовательность HASTE. В 54,3% случаев был подтвержден холестаз, при этом у 92% больных его развитие было связано с поражением внепеченочных, у 4% — с поражением внутрипеченочных протоков. В 88% случаев удалось установить причины холестаза: в 32% это были стриктуры терминального отдела холедоха, в 24% зарегистрированы комбинированные причины (не описаны в тезисе), у 12% больных имелись объемные образования в головке поджелудочной железы, холедохолитиаз диагностирован у 8% пациентов. Стриктура большого дуоденального сосочка, объемное образование в воротах печени, склерозирующий холангит, опухоль желчных протоков и опухоль большого дуоденального сосочка в равных долях (по 4%) также служили причинами синдрома холестаза. Таким образом, авторы подсчитали, что МРХПГ позволяет верифицировать причину холестаза в 88% случаев. 2D-МРХПГ дает возможность более достоверно оценить состояние структур фатерова соска и снижает количество неинформативных исследований. К сожалению, авторами представлено мало сведений о результатах исследований в режиме 2D-МРХПГ.

Любопытная работа проведена в Харькове О.В. Сокруто и соавт.[11] по выявлению особенностей билиарной патологии у женщин фертильного возраста. В исследование включили 67 женщин (средний возраст $31,3 \pm 0,8$ года) с хроническим некалькулезным холециститом с преобладанием гипотонически-гипокинетической дискинезии желчевыводящих путей, дополнительно в ходе исследования определяли гормоны щитовидной железы. Достоверно у больных выявлено снижение уровня свободного T_3 и повышение уровня тиреотропного гормона (цифровые результаты не представлены). Авторы высчитывали индекс (отношение) — свободный T_4 /свободный T_3 , который у обследуемых пациентов был достоверно выше, чем у здоровых лиц (цифровые результаты также не представлены). На основании этого авторы делают вывод, что у больных некалькулезным холециститом с дискинетическими нарушениями ЖП дефицит свободного T_3 носит черты абсолютного явления. Тема, затронутая в тезисе, безусловно, интересна, так как состояние гипотиреоза может привести в дальнейшем к развитию холелитиаза, особенно у пациентов с гипокинезом ЖП. К сожалению, авторы высказали только свои предположения, не подкрепив их статистическим анализом.

Две работы из Ульяновска посвящены определению взаимосвязи состояния миокарда при *ишемической болезни сердца* (ИБС) и сопутствующем холелитиазе. В одной из них И.Г. Пашенко и соавт [9], опираясь на анализ медицинской литературы, обследовали 90 больных, страдающих ИБС в сочетании с ЖКБ, и 90 пациентов с

ИБС без холелитиаза. В результате комплексного обследования (суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, доплероэхокардиография, селективная коронароангиография, УЗИ органов брюшной полости) у больных с холелитиазом чаще наблюдались приступы стенокардии III функционального класса, эпизоды безболевой ишемии миокарда, нарушения ритма сердца по типу предсердной и желудочковой экстрасистолы, признаки хронической сердечной недостаточности II–III функциональных классов, на ЭКГ — признаки дисметаболических расстройств миокарда, по данным доплероэхокардиографии — проявления концентрической гипертрофии левого желудочка с нарушением его глобальной контрактильности и локальной сократимости, диастолической дисфункцией, при коронароангиографии выявлено однососудистое поражение, нередко межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. С учетом полученных результатов авторы пришли к заключению, что основными причинами развития изменений в миокарде у больных ИБС и холелитиазом являются коронарогенные и некоронарогенные дисметаболические расстройства в миокарде, первичная и вторичная дислипидемия (данных не представлено), симпатовагусная афферентация, индуцируемая конкрементами в желчном пузыре, а также интоксикационным воздействием на миокард очага хронической инфекции. К сожалению, не приведены достоверные статистические данные, скорее всего из-за лимита объема тезисов.

Во второй работе М.В. Марковцева и соавт. [8] оценивали влияние холецистэктомии, выполненной по поводу ЖКБ, на клиническое течение и структурно-функциональные показатели миокарда у пациентов с ИБС, проявляющейся стенокардией напряжения. В исследование включено 40 больных в возрасте 45–60 лет с холецистэктомией в анамнезе, в контрольную группу вошли 40 пациентов с ИБС и ЖКБ в стадии ремиссии. Всем больным проводили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, доплероэхокардиографию, УЗИ органов брюшной полости.

В ходе обследований в группе больных с ИБС и холецистэктомией достоверно реже регистрировались стенокардия напряжения высокого функционального класса, безболевая ишемия миокарда, нарушения ритма сердца по типу предсердной и желудочковой экстрасистолы, признаки хронической сердечной недостаточности. По данным доплероэхокардиографии отмечалось улучшение состояния миокарда: снижалось количество больных с различными вариантами нарушения кинеза миокарда левого желудочка, развитием его диастолической дисфункции, в большинстве случаев сохранялась неизменная геометрия левого желудочка, в то время как у пациентов, страдающих ИБС и ЖКБ, преобладало концентрическое ремоделирование левого желудочка. Таким обра-

зом, положительная динамика проявлений ИБС и параметров миокарда у больных с холецистэктомией в анамнезе может объясняться устранением после операции патофизиологических воздействий патологии желчного пузыря на сердце. К сожалению, авторами не представлены достоверные статистические данные, но мы уверены, что приведенные в абстракте сведения обязательно будут опубликованы в полном объеме.

Заключение

Итак, большая часть тезисов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели

посвящена вопросам консервативного и хирургического лечения больных с патологией билиарного тракта, их реабилитации, достижению комплаентности в терапии указанной категории пациентов. Менее чем в половине представленных материалов приведен статистический анализ полученных данных, остальные же работы, многие из которых вызывают большой интерес, к сожалению, пока остаются в рамках описательных исследований и мнений экспертов. Необходимо улучшить качество присылаемых авторами тезисов за счет соблюдения требований, предъявляемых к публикации и приведению результатов статистического анализа.

Список литературы

1. Александрова Е.А., Арион Е.А., Бурневич Э.З. Системные проявления первичного склерозирующего холангита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 5. — Прил. 38. — С. 107.
1. Alexandrova Ye.A., Arion Ye.A., Burnevich E.Z. Systemic manifestations of primary sclerosing cholangitis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 5. — Suppl. 38. — P. 107.
2. Бабий А.М., Шевченко Б.Ф. Профилактика рецидива холецистолитиаза после органосохраняющей операции на желчном пузыре // Там же. — С. 107.
2. Babiy A.M., Shevchenko B.F. Prophylaxis of cholelithiasis relapse after organ-preserving gallbladder surgery // Ibid — P. 107.
3. Бекмурадова Ш.Д., Овезова Г.К. Эффективность бутилированной минеральной воды «Берзengi-2» в комплексной терапии больных хроническим бескаменным холециститом // Там же. — С. 108.
3. Bekmuradova Sh.D., Ovezova G.K. Efficacy of bottled mineral water «Berzengi-2» in complex treatment of patients with chronic noncalculous cholecystitis // Ibid — P. 108.
4. Глухов А.А., Боев С.Н., Вдовин В.В. Рациональная хирургическая тактика у больных с механической желтухой, обусловленной холедохолитиазом // Там же. — С. 109.
4. Glukhov A.A., Boyev S.N., Vdovin V.V. Rational surgical approach at choledocholithiasis-related obstructive jaundice // Ibid — P. 109.
5. Григорьева И.Н., Слободчикова М.А., Логвиненко Е.В., Тихонов А.В. Некоторые биохимические и функциональные параметры у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ с и без метаболического синдрома // Там же. — С. 109.
5. Grigor'yeva I.N., Slobodchikova M.A., Logvinenko Ye.V., Tikhonov A.V. Biochemical and functional features in patients with hereditary GSD predisposition without metabolic syndrome // Ibid — P. 109.
6. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. — М: Гэотар-Мед., 2006. — 240 с.
6. Grinhalth T. The basis of evidence-based medicine / English Transl. — M: Geotar-med., 2006. — 240 p.
7. Козлова Н.М., Тюримин Я.Л., Галлеев Ю.М. Развитие холестаза при билиарной патологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 5. — Прил. 38. — С. 149.
7. Kozlova N.M., Tyurimin JA.L., Galleyev Yu.M. Development of cholestasis at biliary diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 5. — Suppl. 38. — P. 149.
8. Марковцева М.В., Пащенко И.Г., Джинибалаева Ж.В. и др. Влияние операции холецистэктомии на клиническое течение ишемической болезни сердца и состояние миокарда // Там же. — С. 111.
8. Markovtseva M.V., Pashchenko I.G., Dzhinibalaeva Zh.V., et al. Effect of cholecystectomy on clinical course of ischemic heart disease and state of myocardium // Ibid — P. 111.
9. Пащенко И.Г., Марковцева М.В., Клочкова Т.С. и др. Холелитиаз как условие для развития дисметаболических изменений в миокарде у больных ишемической болезнью сердца // Там же. — С. 112.
9. Pashchenko I.G., Markovtseva M.V., Klochkova T.S., et al. Cholelithiasis as a condition for development of dysmetabolic changes in myocardium at ischemic heart disease // Ibid — P. 112.
10. Скалинская М.И., Осипенко М.Ф., Сорокин А.Н. Функциональная патология билиарного тракта при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Там же. — С. 112.
10. Skalinskaya M.I., Osipenko M.F., Sorokin A.N. Functional disorders of biliary tract at undifferentiated connective tissue dysplasia // Ibid — P. 112.
11. Сокруто О.В., Вовк К.В., Александрова Н.К. и др. Особенности билиарной патологии у женщин фертильного возраста // Там же. — С. 112.
11. Sokruto O.V., Vovk K.V., Alexandrova N.K., et al. Features of a biliary pathology at women of fertile age // Ibid — P. 112.
12. Халиуллина Э.И. Анализ данных историй болезни больных, перенесших неотложную холецистэктомию в 2007–2008 гг. // Там же. — С. 113.
12. Khaliulina E.I. Analysis of case records data of the patients after urgent cholecystectomy in 2007–2008 // Ibid — P. 113.
13. Шарипов В.Ш., Улаев Н.А., Холматов П.К. Значение двумерной магнитно-резонансной холангиопанкреатографии в диагностике холестаза // Там же. — С. 113.
13. Sharipov V.Sh., Ulayev N.A., Kholmatorov P.K. Value of two-dimensional magnetic-resonance cholangiopancreatography in diagnostics of cholestasis // Ibid — P. 113.
14. Щеголева С.Ф., Поддубная О.А., Белобородина Э.И. Применение магнитотерапии в комплексной реабилитации больных с дисфункцией желчного пузыря при хроническом описторхозе // Там же. — С. 114.
14. Schegoleva S.F., Poddubnaya O.A., Beloborodina E.I. Application of a magnetotherapy in complex rehabilitation of patients with dysfunction of gallbladder at chronic opisthorchiasis // Ibid — P. 114.

УДК 616.37(063)(470.311-25)

Заболевания поджелудочной железы

(Обзор материалов Семнадцатой Российской
Гастроэнтерологической Недели, 10–12 октября 2011 г., Москва)

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.Н. Казюлин

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»
Минздравсоцразвития России*

Diseases of the pancreas

(Review of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week proceedings,
October, 10–12, 2011, Moscow)

I.V. Mayev, Yu.A. Kucheryavy, A.N. Kazyulin

*Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology,
State educational government-financed institution of higher professional education
«Moscow State University of Medicine and Dentistry» Ministry of Health and Social Development of Russia*

Цель обзора. Проанализировать материалы Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели (10–12 октября 2011 г., Москва), опубликованные в разделе «Поджелудочная железа» (Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल. – 2011. – Т. 21, № 5. – Прил. 38).

Основные положения. Проведен анализ 53 тезисов, принятых к печати в качестве материалов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели. Большая часть работ (64,2%) посвящена вопросам ведения больных острым и хроническим панкреатитом (наблюдение, хирургическое, эндоскопическое и консервативное лечение). Всего в 37,7% принятых к публикации тезисов приведены результаты статистического анализа. Прочие работы, ряд из которых вызывает большой интерес, к сожалению, пока остаются в рамках описательных исследований и мнений экспертов.

Заключение. Желательно в дальнейшем в присылаемых авторами тезисах не допускать недостатков, выявленных в ходе проведенного анализа.

Ключевые слова: панкреатит, поджелудочная железа, лечение.

The aim of review. To analyze proceedings of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week (October, 10–12, 2011, Moscow), published in the section «Pancreas» (Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5. – Suppl. 38).

Original positions. Analysis of 53 abstracts, accepted for publication as proceedings of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week was carried out. The most of publications (64,2%) was devoted to issues of management of patients with acute and chronic pancreatitis (case presentation, surgical, endoscopic and conservative treatment). Overall in 37,7% of abstracts accepted for publication results of statistical analysis were presented. Other publications, some of which invoked major interest, unfortunately, still remain to be only descriptive works and experts opinions.

Conclusion. It is necessary to improve quality of the theses presented by authors, first of all by compliance with requirements for publication and presentation of statistical analysis results

Key words: pancreatitis, the pancreas, treatment.

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

Kucheryavy Yuriy A. – MD, lecturer of Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health and Social Development of Russia. Contact information: proped@mail.ru; 127473, Moscow, str. Delegatskaya, 20/1

Ежегодная Российская Гастроэнтерологическая Неделя с 1995 г. неизменно является главным и самым крупным научным конгрессом врачей в России, посвященным вопросам гастроэнтерологии. Участие в нем принимают не только гастроэнтерологи, но и хирурги, эндоскописты, клинические фармакологи, врачи других специальностей, провизоры и фармацевты. В последние годы все большее участие в этой конференции принимают специалисты из ближнего и дальнего Зарубежья.

Целью настоящего тематического обзора стал анализ материалов, посвященных заболеваниям *поджелудочной железы* (ПЖ).

Всего в разделе «Поджелудочная железа» было опубликовано 53 абстракта, которые условно можно разделить по тематике на следующие подгруппы:

- экспериментальные данные, вопросы патофизиологии при заболеваниях ПЖ;
- вопросы хирургического лечения при *остром* (ОП) и *хроническом* (ХП) *панкреатите*, включая эндохирургические и иные методы;
- вопросы онкологии;
- вопросы ведения и консервативного лечения больных ХП;
- прочие.

Число абстрактов в выделенных подгруппах представлено в табл. 1.

Работ, выполненных в России, оказалось 36, в ближнем Зарубежье (страны бывшего СССР) — 17. Представленность по странам и городам России приведена на рисунке. Из российских исследований 2 были выполнены при поддержке Государственных грантов (5,6% от общего числа).

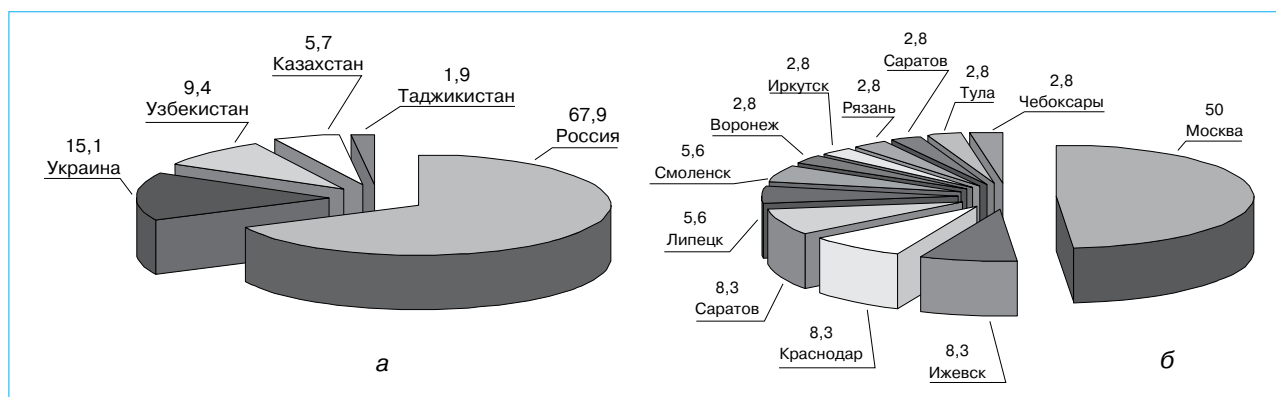
Статистический анализ, позволяющий сделать какие-либо выводы о проведенной работе, приведен в 20 абстрактах из 53 (37,7%). Прочие тезисы (33; 62,3%) можно классифицировать как описательные работы, наблюдения, обмен опытом и мнения экспертов, имеющие, как известно, самый низкий уровень доказательности [2].

Более трети работ (20 из 53) были посвящены вопросам лечения панкреатита. Можно выделить исследования с преимущественно хирургическими и консервативными подходами, а также относящиеся к нутритивной поддержке (табл. 2). Несколько чаще представлены абстракты, содержащие сведения о консервативной терапии, только 1 работа была посвящена нутритивной поддержке. Несмотря на меньшее число опубликованных тезисов по вопросам хирургических вмешательств, именно в этих работах было пролечено почти в 2,5 раза больше больных, чем в исследованиях, касающихся терапевтических аспектов лечения. В то же время, работы, содержащие достоверные статистические данные, приведены только в 25,0% случаев (в общей выборке

Таблица 1

Распределение опубликованных абстрактов по условно выделенной тематике

Тематика	Число абстрактов	% от общего числа
Экспериментальные данные, патофизиология при заболеваниях ПЖ	14	26,4
Хирургическое лечение при ОП и ХП, включая эндохирургические и прочие методы	16	30,2
Онкологическая панкреатология	4	7,6
Ведение и консервативное лечение больных ХП	18	34,0
Не относящаяся к заболеваниям ПЖ	1	1,8
Всего ...	53	100,0



Распределение абстрактов, опубликованных в рубрике «Поджелудочная железа», %:
а — по странам, б — по городам России

Таблица 2

Анализ абстрактов, относящихся к вопросам лечения панкреатита

Тип лечения	Число абстрактов	%*	Количество больных	%**	Число абстрактов с наличием доказательств/%***	Количество больных в исследованиях с наличием доказательств/%****
Консервативное	11	55,0	1294	28,1	3/27,3	206/16,0
Хирургическое	8	40,0	3210	69,8	2/25,0	119/3,7
Нутритивная поддержка	1	5,0	97	2,1	1/—	—
Всего ...	20	100,0	4601	100,0	6/52,3	325/19,7

* % высчитывался от общего числа абстрактов ($n=20$);

** % высчитывался от общего количества больных, включенных во все 20 исследований, посвященных вопросам лечения панкреатита ($n=4601$);

*** % высчитывался от числа абстрактов, посвященных конкретному виду лечения (консервативное, хирургическое, нутритивная поддержка);

**** % высчитывался от количества больных, получивших консервативное, хирургическое лечение и нутритивную поддержку.

подгруппы с консервативным и хирургическим лечением были сопоставимы). При этом количество пациентов, включенных в работы со статистическим анализом, оказалось еще меньшим — 16 и 3,7% соответственно, составив в общей выборке всего 7,1% (см. табл. 2).

Среди 11 работ, посвященных консервативному лечению, можно условно выделить 3 подгруппы, так как часть работ попадает под сочетание нижеприведенных критериев:

— сравнительные исследования, оценивающие эффективность введения различных лекарственных средств с антиоксидантным действием в схемы комплексного лечения ХП (3 абстракта, 602 наблюдения с учетом групп контроля; все исследования без доказательств достоверности данных);

— пилотные и экспериментальные исследования, в которых для лечения ХП применялись препараты offlabel (растительные, гомеопатические средства, препараты аминокислот и прочие субстанции, в том числе не зарегистрированные в Российской Федерации; всего 8 абстрактов, 1072 больных, включая контроль, из них только в работе с участием 42 пациентов (3,9%) приведены достоверные данные;

— исследования по коррекции синдрома избыточного бактериального роста на фоне терапии современными препаратами панкреатина в минимикросферах (использовался препарат Креон 120 000 ЕД липолитической активности в сутки; 1 работа, 47 пациентов) или комбинированной терапии с применением невсасывающихся антибактериальных средств и пробиотиков (1 работа, 62 больных, достоверная статистика).

Названия лекарственных препаратов представлены во всех 11 работах — в 9 из них приведены только коммерческие названия без указания *международного непатентованного названия* (МНН) и/или состава (больше половины этих средств в России не зарегистрированы, что существенно затрудняет восприятие информации читателем без

поиска дополнительных сведений). В 2 абстрактах указаны МНН, в 1 — МНН с расшифровкой коммерческого названия. Только в 2 работах из 11 (18,2%) отмечены суточная доза препарата, кратность введения, длительность курса.

Обзор наиболее интересных исследований

В работе О.В. Барышниковой и Я.М. Вахрушева [1], посвященной изучению функционального состояния ПЖ у больных гипотиреозом, нуждающихся в заместительной терапии левотироксином, было показано, что структурные или функциональные изменения железы (авторы определяют это как ее «поражение») отмечаются у 54,0% больных гипотиреозом. Назначение таким больным Креона в сочетании с адекватной дозой левотироксина привело к повышению уровня С-пептида на 24,5%, в то время как в группе сравнения, получавшей только заместительную гормональную терапию, подобной тенденции не наблюдалось. Что любопытно, и у лиц, получавших Креон в сочетании с левотироксином, и у получавших только заместительную гормональную терапию увеличивалось содержание трипсина в кале на 37,5 и 31,9% соответственно.

Таким образом, повышение уровня С-пептида у больных с «панкреатопатией», вероятно на фоне гипотиреоза, может быть обусловлено специфическим действием Креона, корректирующего внешнесекреторную недостаточность ПЖ и по принципу отрицательной обратной связи создающего высокую концентрацию ферментов в двенадцатиперстной кишке. Как известно, при этом возможно снижение не только внешне-, но и внутрисекреторного напряжения железы. Увеличение же внешней секреции, оцененное авторами по уровню фекального трипсина, может быть отражением позитивного влияния левотироксина на ее функцию. Данная взаимосвязь условна, и, на наш

взгляд, материалом, представленным в тезисах, не доказана, устранением чего мы будем с нетерпением ожидать в дальнейшем.

Конечно, следует отметить, что больные в этой работе получали также offlabel триметилгидразиния пропионата дигидрат, доказательная база эффективности и безопасности которого в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях пока отсутствует. Поэтому трактовать полученные данные, несмотря на весь потенциальный интерес работы, крайне сложно.

Интересные сведения по ведению больных панкреонекрозом представлены М.Д. Дибировым и соавт. [3]. Крупное исследование, вероятно с ретроспективным дизайном, включало 386 пациентов: стерильный панкреонекроз был у 63% из них, неинфицированный инфильтрат — у 37%, инфицированный панкреонекроз — у 84 (22%); 211 больных из общей выборки были оперированы в объеме лапароскопии с дренированием брюшной полости (69,7%), санации сальниковой сумки и забрюшинного пространства с использованием дренирования под контролем УЗИ и минидоступов (30,3%).

Нельзя не отметить современный подход как в оценке тяжести общего состояния, эндотоксикоза и функциональных нарушений со стороны печени и почек, так и в лечении (ранняя экстракорпоральная детоксикация, энтеросорбция, адекватная антибиотикотерапия, коррекция печеночно-почечной недостаточности, центральной гемодинамики и микроциркуляторных расстройств). Авторы полагают, что прогнозирование риска неблагоприятных исходов, применение патогенетически направленной терапии позволяют снизить прогрессирование органной недостаточности и летальность. Однако из содержания тезиса не понятно, в каком случае общая летальность составила 4,7%, а в каком — 10%. Не приведены результаты статистического анализа, что затрудняет интерпретацию представленных данных.

Чрезвычайно важное исследование для понимания взаимосвязи ХП и рака ПЖ проведено Н.В. Корочанской и соавт. [4]. Эта большая работа включала 802 пациента с осложненным течением ХП, перенесших 724 хирургических вмешательства, из них малоинвазивных — 574, прямых операций на ПЖ — 148, в том числе 35 пилоросохраняющих панкреатодуоденальных резекций, 17 дуоденосохраняющих резекций головки железы, 74 медиальных резекций. Периоперационная летальность составила 0%.

Резецированные в ходе оперативного вмешательства фрагменты ПЖ подвергались гистологическому исследованию с использованием классификации панкреатических интраэпителиальных неоплазий (Pan-IN, 1996), полуколичественной оценкой фиброза (индекс G. Kloppel, 1996) и степени активности воспалительного

процесса в панкреатической паренхиме (по выраженности лимфолейкоцитарной инфильтрации). Диспластические изменения протокового эпителия ПЖ носили мозаичный характер, не зависели от выраженности воспалительного процесса в паренхиме органа, степени выраженности фиброза и длительности заболевания.

Комплексная морфологическая оценка всего макропрепарата позволяла выявить индивидуальный риск развития рака ПЖ и сформировать группы послеоперационного наблюдения. Пациенты с верифицированными морфологически предраковыми изменениями в железе наблюдались в динамике не менее 8 лет, при этом случаев раковой трансформации не выявлено. Залогом подобного успеха, безусловно, явился комплексный подход к лечению и активному скринингу в качестве метода вторичной профилактики рака ПЖ в группе повышенного риска. К сожалению, авторами не приведены достоверные статистические данные, вероятно из-за лимита объема тезисов, но мы уверены, что приведенные в абстракте результаты обязательно будут опубликованы в полном объеме.

Очень актуальная для клиницистов работа представлена М.А. Куницыной и Е.И. Кашкиной [5], наблюдавших в течение 5 лет 76 больных ХП. Авторами применен комплекс современных методов диагностики ХП. В ходе проспективного наблюдения при контрольном обследовании один раз в 6 мес больных тестировали на наличие *сахарного диабета* (СД) согласно рекомендациям ВОЗ. Отмечено развитие панкреатогенного сахарного диабета в течение 5 лет у 23 из 76 наблюдавшихся больных (30,3%). Авторам удалось доказать: появление СД у больных ХП усугубляет течение панкреатита, что отражается в увеличении количества атак последнего с 0,9 до 1,4 раза в год. Наличие отмеченной корреляционной взаимосвязи между выраженностью абдоминальной боли в период обострения, выраженностью гиперамилаземии и уровнем гликозилированного гемоглобина ($r=0,57$ и $r=0,64$ соответственно) предполагает, что длительная декомпенсация углеводного обмена отрицательно сказывается на состоянии ПЖ.

В другой работе этой же группы авторов [6], наблюдавших в течение 2 лет 86 больных ХП билиарной этиологии с анамнезом не менее 5 лет и отсутствием исходного СД, показано, что за отчетный период диабет был диагностирован у 16,3% пациентов. При анализе структурных изменений ткани ПЖ установлено, что развитие СД в значительной мере ассоциировано с наличием кист, микрокальцинатов, деформацией главного панкреатического протока (достоверная статистика авторами не приведена).

Любопытные данные получены в небольшом исследовании [7], включавшем 22 пациента с

деструктивным алкогольным ОП, 55% из которых после рандомизации получали L-орнитин-L-аспартат внутривенно капельно в дозе 20 г в течение 1–3 сут, 15 г — на протяжении 4–5 дней, и 10 г — на 6-е сутки. С 7-х суток препарат применяли в виде гранулята по 3 г 3 раза в день в течение 7–10 дней. Вероятно (из материала тезисов это не следует), указанные пациенты имели тяжелую сопутствующую патологию печени с печеночной энцефалопатией, поскольку исходные результаты теста связи чисел у них были повышены и в лабораторных тестах выявлялись признаки снижения белково-синтетической функции печени. У лиц, получавших дополнительно к базовой терапии L-орнитин-L-аспартат, отмечено достоверное ускорение среднего времени теста чисел относительно группы контроля ($p=0,002$). К сожалению, из содержания работы не понятно, что явилось причиной печеночной дисфункции — токсическое повреждение печени в форме острой печеночной недостаточности на фоне ОП (что возможно, но менее вероятно) или острый алкогольный гепатит, по-видимому, на фоне алкогольного цирроза печени. Исходя из этого, вывод авторов о «необходимости включения названного препарата в комплексное лечение ОП алкогольного генеза» считаем целесообразным дополнить фразой «при наличии сопутствующего поражения печени в виде острого алкогольного гепатита и/или цирроза печени с явлениями печеночной энцефалопатии».

Нельзя не отметить работу Н.И. Мериновой и соавт. [8], показавших дефицит антиоксидантной системы у 44 больных ХП. В исследовании использовалась методика определения в эритроцитах и плазме крови восстановленного глутатиона, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Как при обострении ХП, так и в фазе ремиссии авторами выявлено достоверное повышение концентрации восстановленного глутатиона в плазме крови на 95% ($p<0,004$) и 33% ($p<0,001$) относительно референтных значений соответственно. Это сопровождалось снижением концентрации глутатиона в эритроцитах на 17% ($p<0,001$) в фазе обострения и на 24% ($p<0,001$) — в период ремиссии. Полученные результаты, как и множество прочих данных, свидетельствуют о теоретической необходимости включения препаратов с антиоксидантным действием и индукторов синтеза глутатиона (Гептрал) в схемы комплексного лечения ХП, в том числе в период ремиссии, что уже в ближайшее время может быть доказано крупными пилотными исследованиями.

Важный опыт приобретен в Смоленске в ходе лечения 82 больных ХП с осложненными кистами головки ПЖ [9]. Размер кист варьировал от 20 до 120 мм в диаметре. У 45 пациентов был диагностирован папиллостеноз, у 26 — стриктуры главного панкреатического протока. Эндоскопическая

папиллотомия с целью улучшения дренажной функции главного панкреатического протока и предупреждения осложнений ХП выполнена 45 больным, из них у 16 данный вариант лечения был основным, у 25 его комбинировали с операциями внутреннего дренирования, а в 4 случаях сочетали с пункционно-аспирационным методом под контролем УЗИ. Внутреннее дренирование (цистодуодено-, цистоеюно-, цистогастроанастомоз) проведено у 45 человек. У 26 пациентов с продленными стриктурами главного панкреатического протока выполнена продольная цистопанкреатоеюностомия. Из них у 9 указанная операция сочеталась с постановкой стента для дополнительного дренирования проксимального отдела главного панкреатического протока. В результате из числа оперативных вмешательств (71) полная регрессия кист достигнута у 69 пациентов против 4 случаев из 11 в группе консервативного лечения. К сожалению, из приведенных тезисов не ясно, при каких условиях является оправданной та или иная хирургическая тактика. Исходя из содержания работы можно подумать, что больные, подвергнутые различным оперативным вмешательствам, вообще не получали какой-либо консервативной терапии. Если так, то в возможность сравнительного анализа с группой «только консервативного лечения» (наличие достоверных отличий авторами тоже не отмечено) верится с трудом.

Для оценки нутритивного статуса у 38 больных ХП в Липецке Т.И. Сокольской [10] был использован метод соматометрии. Изменения нутритивного статуса диагностировались по *индексу массы тела* (ИМТ), ее компонентному составу (жировая, мышечная и тощая масса тела), окружности мышц плеча. У наблюдавшихся больных ИМТ превышал границы нормальных значений для соответствующего возрастного интервала на 13% (на наш взгляд, более объективным было бы использование группы контроля). У 42,1% пациентов отмечены соматометрические признаки нарушения питания, частота белковой недостаточности составляла 34,2%, синдром белково-энергетической недостаточности отмечался у 7,9% испытуемых.

Значимость блокады панкреатической секреции в лечении больных панкреатитом отмечена коллегами из Казахстана [11]. На модели острого деструктивного панкреатита экспериментально продемонстрирован эффект пролонгированных синтетических аналогов соматостатина (30 мг однократно подкожно) в сочетании с H_2 -гистаминоблокаторами, что позволило снизить количество гнойных осложнений с 23,7 до 14,2%, общую летальность — с 47,5 до 18,7%, послеоперационную летальность — с 47,5 до 24,8% (достоверность различий авторами не приведена).

Соответствие известным фактам показано при ретроспективном анализе 56 историй болезни

умерших больных — смерть наступила в результате панкреонекроза (г. Тула, 2008–2010 гг.). В 32 случаях имел место алкогольный панкреонекроз, в 12 — билиарный, в 12 — идиопатический. Среди умерших в первые 2 нед у 37 (88,1%) пациентов зарегистрирован геморрагический панкреонекроз с тотальным или субтотальным поражением. В последующие сроки преобладали больные со смешанным крупноочаговым панкреонекрозом — 11 (78,6%). До 75% летальных исходов наблюдалось в первые 14 сут от момента начала заболевания: в 95% случаев обнаруживались признаки органических нарушений, среди которых превалировала дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность [12].

В работе Э.П. Яковенко и соавт. [13], включавшей 102 больных ХП, доказано, что при наличии избыточного бактериального роста в тонкой кишке (по данным лактулозного дыхательного водородного теста с использованием портативного анализатора «Gastrolyzer») достоверно чаще диагностировались хронический постбульбарный дуоденит, папиллит и лимфангиоэктазии. Выявленные факты предполагают необходимость обоснования антибактериальной терапии у больных ХП при сочетании клинических и найденных авторами эндоскопических признаков избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что имеет важное практическое значение. В целом частота регистрации избыточного бактериального роста у больных ХП составила 69,6%. Но что интересно: при наличии экзокринной панкреатической недостаточности он встречался достоверно чаще (60,8 и 8,8% соответственно; $p < 0,05$). Это позволило авторам предположить существование

зависимости между вероятностью избыточного бактериального роста и выраженностью синдрома внешнесекреторной недостаточности ПЖ (корреляционный анализ и расчет риска не представлены) [14].

При лечении 62 больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью и наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке комбинированная терапия рифаксимом и пробиотиком в дополнение к стандартному лечению ускоряла индукцию ремиссии ХП. Кроме того, у лиц с разрешившимся избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке отмечено противорецидивное действие в отношении ХП [15]. Однако небольшой период наблюдения (12 нед) позволяет обсуждать только выявленную тенденцию, что требует дальнейших исследований.

Заключение

Итак, большая часть тезисов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, опубликованных в разделе «Поджелудочная железа», посвящена вопросам ведения больных острым и хроническим панкреатитом (наблюдение, хирургическое, эндоскопическое и консервативное лечение). Результаты статистического анализа приведены менее чем в половине работ, прочие материалы, многие из которых вызывают большой интерес, к сожалению, пока остаются в рамках описательных исследований и мнений экспертов. Данные факты диктуют необходимость улучшения качества присылаемых авторами тезисов за счет соблюдения требований к публикации и приведению результатов статистического анализа.

Список литературы

1. Барышникова О.В., Вахрушев Я.М. Оценка функционального состояния поджелудочной железы в динамике лечения больных гипотиреозом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 5. — Прил. 38. — С. 64.
2. Baryshnikova O.V., Vakhrushev Ya.M. Evaluation of functional state of the pancreas at treatment of patients with hypothyroidism // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 5. — Suppl. 38. — P. 64.
3. Гринхальк Т. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. — М: Гэотар-Мед., 2006. — 240 с.
4. Grinhalkh T. The basics of evidence-based medicine / English Transl. — М: Geotar-med., 2006. — 240 p.
5. Дибиров М.Д., Костюченко М.В., Рамазанова Ю.И., Нухов Р.Р. Прогностические факторы тяжести и патогенетическое направление хирургического лечения панкреатогенного эндотоксикоза // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 5. — Прил. 38. — С. 67.
6. Dibirov M.D., Kostyuchenko M.V., Ramazanov Yu.I., Nukhov R.R. Prognostic factors of severity and pathogenic approach of surgical treatment of pancreatogenic endotoxemia // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, N 5. — Suppl. 38. — P. 67.
7. Корочанская Н.В., Роголь М.Л., Макаренко А.В., Гришина И.Ю. Предраковые изменения поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Там же. — С. 68.
8. Korochanskaya N.V., Rogal M.L., Makarenko A.V., Grishina I.Yu. Premalignant changes of the pancreas at chronic pancreatitis // Ibid - P. 68.
9. Куницына М.А., Кашкина Е.И. Особенности течения хронического панкреатита при развитии панкреатогенного сахарного диабета // Там же. — С. 68.
10. Kunitsyna M.A., Kashkina E.I. Features of course of chronic pancreatitis at development of pancreatogenic diabetes mellitus // Ibid — P. 68.
11. Куницына М.А., Кашкина Е.И., Антонян А.А. Факторы риска развития сахарного диабета у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом // Там же. — С. 68.
12. Kunitsyna M.A., Kashkina Ye.I., Antonyan A.A. Risk factors of development of diabetes mellitus at chronic biliary pancreatitis // Ibid — P. 68.
13. Лаптев В.В., Корымасов Е.А., Гивировская Н.Е. Применение L-орнитин-L-аспартата в лечении острого панкреатита алкогольной этиологии // Там же. — С. 69.
14. Laptev V.V., Korymasov Ye.A., Givirovskaya N.E. Application of L-ornithine-L-aspartate in treatment of acute alcohol-induced pancreatitis // Ibid — P. 69.

8. *Мерина Н.И., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С. и др.* Система глутатиона в крови у больных с хроническим панкреатитом // Там же. — С. 70.
8. *Merinova N.I., Kozlova N.M., Kolesnichenko L.S., et al.* Blood glutathione system in patients with chronic pancreatitis // Ibid — P. 70.
9. *Овсянкин А.В., Афанасьев Д.В., Москалев А.П. и др.* Выбор метода лечения кист головки поджелудочной железы // Там же. — С. 72.
9. *Ovsyankin A.V., Afanasyev D.V., Moskaev A.P., et al.* Choice of treatment method for cysts of pancreatic head // Ibid — P. 72.
10. *Сокольская Т.И.* Соматометрическая оценка физического развития, компонентного состава массы тела и особенностей нарушения нутриционального статуса больных хроническим панкреатитом // Там же. — С. 73.
10. *Sokolskaya T.I.* Somatometric evaluation of physical development, componental body weight composition and nutritional features of patients with chronic pancreatitis // Ibid — P. 73.
11. *Султаналиев Т.А., Джумабеков А.Т., Артыкбаев А.Ж.* Хирургическая тактика лечения при панкреонекрозе // Там же. — С. 74.
11. *Sultanaliyev T.A., Dzhumabekov A.T., Artykbaev A.Zh.* Surgical approach in pancreatonecrosis // Ibid — P. 74.
12. *Шляхова М.А., Могильников С.В., Данилов В.Ю.* Анализ ранней и поздней летальности при панкреонекрозе // Там же. — С. 75.
12. *Shlyakhova M.A., Mogilnikov S.V., Danilov V.Yu.* Analysis of early and late-term mortality at pancreatonecrosis // Ibid — P. 75.
13. *Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Григорьева Ю.В. и др.* Влияние нарушений кишечной микрофлоры на состояние слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных хроническим панкреатитом // Там же. — С. 76.
13. *Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Grigor'yeva Yu.V., et al.* Effect of intestinal microflora disorders on the state of duodenal mucosa in patients with chronic pancreatitis // Ibid — P. 76.
14. *Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Григорьева Ю.В. и др.* Влияние состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы на состав кишечной микрофлоры у больных хроническим панкреатитом // Там же. — С. 76.
14. *Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Grigor'yeva Yu.V., et al.* Effect of exocrine pancreatic function on composition of intestinal microflora in patients with chronic pancreatitis // Ibid — P. 76.
15. *Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Григорьева Ю.В.* Влияние терапии, направленной на нормализацию кишечной микрофлоры, на течение хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью // Там же. — С. 76.
15. *Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Grigor'yeva Yu.V.* Effect of intestinal microflora normalization, on the course of chronic pancreatitis with exocrine failure // Ibid — P. 76.

УДК 616.341-007.271-053.31

Сравнительная характеристика фено-генотипических признаков у новорожденных с атрезией двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки

О.К. Ботвиньев, А.В. Еремеева

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

The comparative characteristic of pheno- and genotypical signs in neonates with atresia of duodenum and other parts of the small intestine

O.K. Botvin'yev, A.V. Eremeeva

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Health and Social Development of Russia

Цель исследования. Анализ фено-генотипических признаков у новорожденных с атрезией двенадцатиперстной кишки (ДПК) и других отделов тонкой кишки.

Материал и методы. Проведена сравнительная характеристика фено-генотипических признаков у 68 новорожденных с атрезией ДПК (первая группа) и 67 детей с атрезией других отделов тонкой кишки (вторая группа). Изучены основные антропометрические показатели при рождении (масса тела, рост, окружность головы и груди), сопутствующие пороки развития, генные частоты и фенотипические комбинации групп крови по системам АВО и резус.

Результаты. Для данных больных характерно нарушение внутриутробного развития, проявляющееся снижением всех антропометрических показателей, наличием разнообразных пороков развития других органов и систем по гипопластическому типу. Спектр и расположение врожденных пороков развития в исследуемых группах были различными.

Выводы. Атрезия двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки имеет полигенный

Aim of investigation. Analysis of phenotypical and genotypical signs in neonates with atresia of duodenum and other parts of the small intestine.

Material and methods. The comparative characteristic of phenotypical and genotypical signs in 68 neonates with atresia of duodenum (the first group) and 67 children with atresia of other parts of the small intestine (the second group) was carried out. Main anthropometric parameters were investigated at birth (body weight, body height, circumference of head and chest), concomitant malformations, genic frequencies and phenotypical combinations of ABO and rhesus blood groups systems.

Results. For these patients intra-uterine development disorders are typical, manifesting by decrease of all anthropometric scores, presence of various hypoplastic malformations of other organs and systems. The spectrum and location of congenital malformations in studied groups was different.

Conclusions. The atresia of duodenum and other parts of the small intestine has polygenic mode of inheritance. Disorders of intra-uterine development are typical for investigated patients. The spectrum and

Ботвиньев Олег Константинович — профессор, зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Botvin'yev Oleg K. — professor, chair of pediatrics, pediatric faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: 119991, Moscow, str. Trubetskaya, 8, bld. 2

Еремеева Алина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: alinaeremeeva@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Eremeeva Alina V. — MD, lecturer, chair of pediatrics, pediatric faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: alinaeremeeva@yandex.ru; 119991, Moscow, str. Trubetskaya, 8, bld. 2

тип наследования. Обследованным больным при-
сутствует нарушение внутриутробного развития. Спектр
и расположение врожденных пороков развития у
детей с атрезией ДПК и атрезией других отделов
тонкой кишки различные.

Ключевые слова: атрезия, тонкая кишка, двенадцатиперстная кишка, сопутствующие пороки развития, группы крови по системе ABO и резус.

Врожденные аномалии тонкой кишки, как
и другие заболевания, рассматриваются
у детей с учетом ее анатомического деле-
ния на три отдела: *двенадцатиперстная кишка*
(ДПК), тощая и подвздошная кишка.

Необходимо отметить морфологические, анато-
мические и физиологические особенности различ-
ных отделов тонкой кишки. Клиницисты обсуж-
дают обособленно патологические процессы в
ДПК, так как она генетически, топографически
и функционально отличается от других отделов
тонкой кишки.

Двенадцатиперстная кишка является своеобраз-
ным перекрестком, где встречаются пищева-
рительные пути желудка, кишечника, печени и под-
желудочной железы. Учитывая важные анато-
мо-физиологические особенности различных отделов
кишечной трубки, эмбриологи, генетики, педиатры
и хирурги рассматривают отдельно атрезию ДПК
от атрезии других участков тонкой кишки [1, 3–6].

Целью исследования был анализ фено-геноти-
пических признаков у новорожденных с атрезией
двенадцатиперстной кишки и других отделов тон-
кой кишки.

Материал и методы исследования

Первую группу составили 68 детей с атрезией
ДПК. Во *вторую группу* вошли 67 детей с атрези-
ей тощего и подвздошного отделов тонкой кишки.
Проведена оценка основных антропометрических
показателей при рождении (масса тела, рост,
окружность головы и груди). *Контрольной груп-
пой* служила репрезентативная выборка 607 ново-
рожденных в неспециализированном родильном
доме. Также были проанализированы сопутствую-
щие пороки развития по области их расположения
от краниального к каудальному концу тела с уче-
том патологоанатомических данных.

Группы крови по системам ABO и резус были
исследованы у 104 больных с атрезией тонкой
кишки. В качестве контроля использовались дан-
ные обследования 513 практически здоровых
новорожденных.

Помимо распределения по группам крови и
определения частот генов были проанализированы
фенотипические комбинации групп крови по систе-
мам ABO и *резус* (Rh). Для определения группы
крови по системе ABO была использована реакция

localization of congenital malformations in children with
atresia of duodenum and atresia of other regions of the
small intestine is different.

Key words: atresia, small intestine, duodenum,
concomitant malformations, ABO and rhesus systems
blood groups.

агглютинации с помощью цоликлонов анти-A и
анти-B. Для установления группы крови по системе
Rh проводилась реакция агглютинации с помощью
изоиммунных антирезусных сывороток.

Полученные данные обработаны методами
вариационной статистики и специальными генети-
ческими методами.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе был 31 мальчик (45,5%) и 37
девочек (54,5%), соотношение полов — 0,8:1, во
второй группе — 35 мальчиков (52,2%) и 32 девоч-
ки (47,8%), соотношение полов — 1:0,9.

Беременность у всех матерей протекала с патоло-
гией. Большинство из них относились к позднородя-
щим: средний возраст матерей первой группы соста-
вил 27 лет, второй группы — 26 лет. Беременность
протекала с угрозой прерывания соответственно в
55,8 и 59,7% случаев. У матерей первой группы мно-
гороводие наблюдалось чаще — 23,5 и 11,9% ($p < 0,05$).
Средний срок гестации в первой группе составил
 37 ± 3 нед, во второй — 36 ± 3 нед.

Проведенный анализ показал, что внутри-
утробное развитие детей обеих групп было нару-
шено. Все антропометрические показатели ново-
рожденных (масса тела, рост, окружность головы
и груди) значительно снижены ($p < 0,05$) как в
первой, так и во второй группе при сравнении со
здоровыми детьми контрольной группы (табл. 1).
Между детьми с атрезией ДПК и атрезией других
отделов тонкой кишки по антропометрическим
показателям различий не найдено.

Вариация антропометрических признаков у
детей из первой и второй групп была повыше-
на. В большей степени варьирует масса тела, в
меньшей — окружность головы. Обращает внима-
ние значительное ($p < 0,05$) увеличение вариации
массы тела и окружности головы у детей с атре-
зией других отделов тонкой кишки по сравнению
с детьми, имеющими атрезию ДПК. Все антропо-
метрические характеристики отличались высокой
степенью корреляции (0,84–0,98).

У 57,3% больных первой группы и 55,2%
больных второй группы выявлены сопутствующие
врожденные пороки развития различных органов
и систем (среднее количество соответственно 2,0
и 1,9).

Таблица 1

Основные антропометрические показатели детей при рождении

Показатель	Группа детей	Масса тела, г	Длина тела, см	Окружность, см	
				головы	груди
$M \pm m$	Первая	2691 $\pm$ 71*	46,8 $\pm$ 0,5*	33,1 $\pm$ 0,3*	31,1 $\pm$ 0,5*
	Вторая	2745 $\pm$ 99*	46,6 $\pm$ 0,6*	33,2 $\pm$ 0,5*	31,6 $\pm$ 0,6*
	Контроль	3371 $\pm$ 20	51,2 $\pm$ 0,1	35,5 $\pm$ 0,1	34,2 $\pm$ 0,1
σ	Первая	585*	4,07*	1,70*	2,60*
	Вторая	816*	5,07*	3,13*	3,61*
	Контроль	486	2,44	1,61	1,86
cw, %	Первая	21,7	8,6	5,1	8,3
	Вторая	29,7	10,8	9,3	11,3
	Контроль	14,4	4,7	4,5	5,4
n	Первая	68	68	68	68
	Вторая	67	67	67	67
	Контроль	607	607	607	607

Примечание. M — среднее значение признака, m — его ошибка; σ — стандартное отклонение; cw — коэффициент вариации; n — число обследованных детей; * $p < 0,05$ — различия между больными (первая—вторая группы) и контролем.

При исследовании распределения пороков развития по принципу от краниального к каудальному концу тела обнаружены различный спектр и разнообразие их расположения (табл. 2).

В области головы и шеи количество сопутствующих пороков в первой группе составило 6,8%, во второй — 3,0%. При этом выявлен различный спектр отклонений: у детей с атрезией ДПК преобладала микроцефалия и атрофия затылочной доли головного мозга, в то время как у детей с атрезией других отделов тонкой кишки таких пороков не отмечено.

В области верхних конечностей у детей первой группы отклонений не было, а во второй группе они найдены в 3,8% случаев.

В области грудной клетки выявлены различные пороки, при этом достоверно чаще ($p < 0,05$) они встречались в первой группе (28,1%), чем во второй (15,7%). У детей с атрезией ДПК преобладали септальные пороки сердца, у детей второй группы было больше пороков легких и меньше пороков сердца.

Особенно много отклонений было в брюшной полости — соответственно 59,6 и 65,9%.

Таблица 2

Пороки развития у новорожденных с атрезией двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки

Область расположения порока развития	Количество пороков при атрезии			
	ДПК		тонкой кишки	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Голова и шея				
Микрогирия	2	20,0	1	25,0
Гидроцефалия	—	—	2	50,0
Сужение гортани	—	—	1	25,0
Микроцефалия	4	40,0	—	—
Атрофия затылочной доли головного мозга	3	30,0	—	—
Атрезия хоан справа	1	10,0	—	—
Σ	10	100,0	4	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	6,8	—	3,0
Верхние конечности				
Косорукость	—	—	1	20,0
Клешневидная кисть справа	—	—	1	20,0
Шестипалость	—	—	2	40,0
Синдактилия	—	—	1	20,0
Σ	—	—	5	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	—	—	3,8

Окончание табл. 2

Грудная клетка				
Дефект межжелудочковой перегородки	12	29,2	4	19,0
Дефект межпредсердной перегородки	8	19,6	3	14,3
Открытый артериальный проток	5	12,2	2	9,5
Открытое овальное окно	5	12,2	3	14,3
Стеноз легочной артерии	2	4,8	1	4,8
Гипоплазия легочной артерии	1	2,5	—	—
Правосторонняя дуга аорты	1	2,5	2	9,5
Гипоплазия легких	2	4,8	5	23,8
Гипоплазия тимуса	5	12,2	1	4,8
Σ	41	100,0	21	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	28,1	—	15,7
Брюшная полость				
Атрезия ДПК	68	78,1	—	—
Атрезия тощей или подвздошной кишки	—	—	67	76,1
Гипоплазия желудка	1	1,2	1	1,1
Гастрошизис	—	—	3	3,4
Гипоплазия поджелудочной железы	5	5,7	—	—
Общая брыжейка тонкой и толстой кишки	4	4,6	4	4,5
Агенезия селезенки	1	1,2	1	1,1
Мегадуоденум	—	—	2	2,2
Абсолютное укорочение тонкой кишки	3	3,4	—	—
Абсолютное укорочение толстой кишки	4	3,6	3	3,4
Атрезия толстой кишки	1	1,2	2	2,2
Эмбриональная грыжа пупочного канатика	—	—	4	4,5
Незавершенный поворот кишечника	—	—	1	1,1
Σ	87	100,0	88	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	59,6	—	65,6
Малый таз и почки				
Гипоплазия почек	3	42,8	6	50,0
Гипоплазия коры надпочечников	—	—	1	8,3
Агенезия правой почки	—	—	1	8,3
Подковообразная почка	1	14,3	—	—
Мультикистоз почек	2	28,6	—	—
Атрезия ануса	1	14,3	3	25,0
Ретроагинальный свищ	—	—	1	8,3
Σ	7	100,0	12	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	4,8	—	8,9
Нижние конечности				
Косолапость	—	—	2	50,0
Шестипалость	—	—	1	25,0
Синдактилия	1	100,0	1	25,0
Σ	1	100,0	4	100,0
Вклад в общее количество пороков, %	—	1,3	—	3,0
Всего ...	146	—	134	—

Большинство из них имели гипопластический характер (гипоплазия поджелудочной железы, укорочение тонкой и толстой кишки, агенезия селезенки и т. д.). Спектр пороков в данной области имел незначительные отличия.

Что касается области малого таза и почек, то там отмечена обратная тенденция — у детей первой груп-

пы доля пороков была ниже (4,8%), чем во второй группе (8,9%). Спектр их также отличался: у детей с атрезией ДПК с высокой частотой выявлялись мультикистоз почек и подковообразная почка.

Пороки нижних конечностей обнаружены у всех обследованных, при этом чаще во второй группе (3,0%), чем в первой (1,3%).

Таблица 3

Распределение генных частот

Система	Фенотип	Первая группа		Вторая группа		Контроль		Р
		Абс. число детей	%	Абс. число детей	%	Абс. число детей	%	
ABO	O (I)	32	52,45	17	39,53	172	33,53	1-K<0,05
	A (II)	15	24,59	16	37,21	195	38,01	1-K<0,05
	B (III)	12	19,67	4	9,31	103	20,08	1-2<0,05
	AB (IV)	2	3,27	6	13,95	43	8,38	1-2<0,05
	Σ	61	100,0	43	100	513	100,0	—
Частота генов								
	pO	0,7276±0,0403		0,5548±0,0536		0,5776±0,0154		1-K<0,05 1-2<0,05
	pA	0,1504±0,0324		0,3154±0,0501		0,2681±0,0138		1-K<0,05 1-2<0,05
	pB	0,1220±0,0296		0,1298±0,0363		0,1543±0,0113		—
Гетерозиготность		0,4331±0,0473		0,5759±0,0341		0,5759±0,0341		1-K<0,05 1-2<0,05
Резус	Rh+	52	85,24	34	79,06	423	82,47	—
	Rh—	9	14,76	9	20,94	90	17,53	—
	Σ	61	100,0	43	100	513	100,0	—

Таким образом, анализ показал, что у всех больных наибольшее количество пороков расположено в брюшной полости. У детей с атрезией ДПК выявлены высокая частота пороков сердца, отсутствие пороков развития верхних конечностей. Во второй группе отмечено снижение количества пороков в области головы и шеи, увеличение доли отклонений в области малого таза, забрюшинного пространства и нижних конечностей. Пороки верхних конечностей найдены только у детей с атрезиями тощего или подвздошного отдела тонкой кишки.

Суммарное количество пороков, расположенных «выше» брюшной полости, было достоверно больше у детей с атрезией ДПК — 34,9%, чем при атрезии других отделов тонкой кишки — 22,5% ($p<0,05$). В то же время суммарный объем пороков, расположенных «ниже» брюшной полости, в первой группе составил 6,1%, а во второй — 11,9% ($p<0,1$).

Уменьшение основных антропометрических показателей и сочетанные пороки различных органов указывают на выраженные нарушения эмбрионального развития у детей с атрезиями различных отделов тонкой кишки.

Важно отметить, что преобладающее число пороков в обеих группах имеет гипопластическую природу. Это проявлялось в задержке или остановке развития органа и как крайний вариант гипоплазии — в атрезии органа (см. табл. 2).

Анализ фенотипов и генных частот по системе ABO выявил различия между первой и второй группами и контролем (табл. 3). У больных с атрезией ДПК при сравнении с контролем и детьми с атрезией других отделов тонкой кишки наблюдалось достоверное увеличение частоты гена O и снижение частоты гена A. У детей второй группы достоверных отличий по всем частотам генов при

сравнении с контрольной группой не найдено. В группе детей с атрезией ДПК отмечено снижение гетерозиготности по сравнению с контролем и группой больных с атрезией других отделов ДПК ($p<0,05$).

Различия имели место и при анализе фенотипов. При сравнении с контролем у детей с атрезией ДПК достоверно преобладала O (I) группа крови, зарегистрировано снижение доли A (II) группы, отмечена также тенденция к уменьшению доли AB (IV) группы. При сравнении с контролем у детей с атрезией других отделов тонкой кишки наблюдалось достоверное снижение доли B (III) группы и увеличение доли AB (IV) группы (см. табл. 3). По системе резус различий не обнаружено.

Изучение комбинации групп крови по системам ABO и резус выявило, что распределение частот фенотипов в контрольной группе соответствует теоретически ожидаемому. У больных с атрезией ДПК и детей с атрезией других отделов тонкой кишки имелись достоверные отклонения. В первой группе была значительно увеличена частота фенотипа ORh+ и снижена частота фенотипа ARh+, тогда как во второй группе наблюдалось уменьшение частоты фенотипа BRh+ и увеличение частоты фенотипа ABRh+ (табл. 4).

Проведенное исследование дает возможность говорить о полигенной природе изучавшейся патологии, в результате чего нарушаются процессы нормального развития не только желудочно-кишечного тракта на этапе реканализации различных отделов тонкой кишки, но и других органов и систем. Полигенный тип наследования предполагает отклонение нормального развития от минимального (граничит с нормой) до максимально выраженного. Очевидно, что минимально

Таблица 4

Распределение фенотипов двух систем (ABO и Rh) групп крови

Фенотип	Теоретическая частота	Первая группа			Вторая группа			Контроль		
		NO	FO	NE	NO	FO	NE	NO	FO	NE
A Rh+	0,3139	13	0,2131	19,15	13	0,3023	13,49	160	0,3119	161,04
O Rh+	0,2760	28	0,4590	16,83	14	0,3255	11,86	138	0,2690	141,59
B Rh+	0,1667	10	0,1639	10,16	1	0,0232	7,15	90	0,1754	85,53
AB Rh+	0,0679	1	0,0163	4,14	5	0,1162	2,91	35	0,0682	34,86
A Rh—	0,0668	2	0,0327	4,08	3	0,0697	2,87	35	0,0682	34,25
O Rh—	0,0587	4	0,0655	3,58	3	0,0697	2,51	34	0,0663	30,12
B Rh—	0,0355	2	0,0327	2,17	3	0,0697	1,51	13	0,0253	18,19
AB Rh—	0,0145	1	0,0163	0,89	—	—	—	8	0,0156	7,41
Σ		61	—	—	43	—	—	513	—	—
Критерий Манна—Уитни		p<0,05			p<0,05			p>0,05		

Примечание. NO — фактическая численность фенотипа; FO — фактическая частота фенотипа; NE — теоретическая численность фенотипа.

выраженные гипопластические изменения тонкой кишки могут рассматриваться как вариант нормы, тогда как атрезии нужно определять как вариант максимального отклонения в развитии.

Таким образом, дети с увеличением градиента гипопластических нарушений в тонкой кишке входят в группу высокого риска развития мультифакторных заболеваний. При воздействии неблагоприятных эндогенных или экзогенных факторов у них будут развиваться различные патологические состояния.

Механизм возникновения атрезий до конца не расшифрован. Из существующих теорий большинство ученых придерживаются теории аномального морфогенеза. Выявленное распределение врожденных пороков развития у детей с атрезиями ДПК и других отделов тонкой кишки позволяет предполагать, что в основе их формирования может лежать патологическое влияние нервной системы, что определяет аномальный морфогенез, приводящий к возникновению различных гипопластических пороков развития. Тесная связь нервной системы

и заболеваний желудочно-кишечного тракта находит свое подтверждение в теории нервизма [2]. Найденное сочетание врожденных пороков развития дает возможность объяснить наличие различных вегетовисцеральных симптомов.

Выводы

Проведенное исследование свидетельствует о том, что атрезия двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки имеет полигенный тип наследования. Для данных больных характерно нарушение внутриутробного развития, что проявляется снижением всех антропометрических показателей, наличием разнообразных пороков развития других органов и систем по гипопластическому типу.

Спектр и расположение врожденных пороков у детей с атрезией двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки различный, однако в обеих группах значительно преобладают пороки, расположенные в брюшной полости.

Список литературы

1. Бочков Н.П. Генетические основы болезней кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 6. — С. 7–13.
1. Bochkov N.P. Genetic basis of intestinal diseases // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 1999. — Vol. 9, N 6. — P. 7–13.
2. Вейн А.М. Идеи нервизма в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 3. — С. 76–79.
2. Vein A.M. Nervism concept in gastroenterology // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 1997. — Vol. 7, N 3. — P. 76–79.
3. Внутриутробное развитие человека: Руководство для врачей / Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. — М.: Медицина для всех, 2006. — 384 с.
3. Human intra-uterine development: Manual for doctors / Ed. A.P. Milovanov, S.V. Savelyev. — M.: Meditsina dlya vseh, 2006. — 384 p.
4. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: Практика, 1996. — 416 с.
4. Kozlova S.I., Demikova N.S., Semanova E., Blinnikova O.E. Hereditary syndromes and medicogenetic consultation. — M.: Praktika, 1996. — 416 p.
5. Слободян О.М., Антонюк О.П., Ольшевский В.В. Физиологическая атрезия в эмбриогенезе двенадцатиперстной кишки // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 34–37.
5. Slobodyan O.M., Antonyuk O.P., Olshevsky V.V. Physiological atresia in duodenal embryogenesis // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2009. — Vol. 8, N 4. — P. 34–37.
6. Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.
6. Human teratology / Ed. G.I. Lasyuk. — M.: Meditsina, 1991. — 480 p.

УДК 616.34-008.6-085.24

Психовегетативные аспекты функциональной желудочной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, эффективность терапии дулоксетином

А.П. Погромов, Г.М. Дюкова, М.Л. Леонова

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

Psychological and autonomous nervous system features of functional gastric dyspepsia and irritable bowel syndrome, duloxetine treatment efficacy

A.P. Pogromov, G.M. Dyukova, M.L. Leonova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Цель исследования. Уточнить соотношение симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и внекишечных проявлений у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ (ФЗЖКТ) – функциональной желудочной диспепсией (ФЖД) и синдромом раздраженной кишки (СРК) – в сравнении с группой больных с органическими заболеваниями ЖКТ (ОЗЖКТ), строго придерживаясь диагностических рекомендаций Римских критериев III. Изучить эффективность лечения больных с ФЖД и СРК дулоксетином – препаратом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина.

Материал и методы. В ходе клинического обследования проводился анализ жалоб, анамнеза, данных осмотра, использовались Бристольская шкала формы кала (Рим III 2006), лабораторно-инструментальные методы: эндоскопия верхних отделов ЖКТ, колоноскопия, морфологические исследования, дыхательный тест на *Helicobacter pylori*, рутинные биохимические анализы крови.

Анализ «ассоциированных» или внекишечных симптомов осуществлялся с помощью опросника соматизированных расстройств – SOM S-2 (Rief, 1996 г.). Выполнялось психометрическое тестиро-

Aim of investigation. To specify the association of symptoms, related to *gastro-intestinal tract* (GIT) and extraintestinal manifestations in patients with *functional gastro-intestinal diseases* (FGID) – *functional dyspepsia* (FD) and *irritable bowel syndrome* (IBS) – in comparison to group of patients with *organic gastro-intestinal diseases* (OGID), strictly following diagnostic guidelines of Rome criteria-III. To study treatment efficacy of FD and IBS patients by selective serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitor duloxetine.

Material and methods. At physical examination analysis of complaints, past history, examination data was applied. Bristol stool scale (Rome-III 2006), laboratory and instrumental methods: upper endoscopy, colonoscopy, morphological study, *Helicobacter pylori* breath test, routine blood biochemical tests were used.

Analysis of the «associated» or extraintestinal symptoms was carried out by Screening for Somatoform Symptoms questionnaire – SOMS-2 (Rief, 1996). Psychometric testing was performed: for depression level (Beck Depression Inventory), degree of alexithymia (TAS), anxiety level (Spielberger's State/Trait Anxiety Inventory). Analysis of childhood and actual psychogenias and psychophysiological reactions in the childhood. The scale of autonomous nervous disorders

Погромов Александр Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Дюкова Галина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры ФППОВ ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Леонова Марина Леонидовна – аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова; Контактная информация: maleonova@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Leonova Marina L. – postgraduate student, Department of internal diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: maleonova@yandex.ru; 119991, Moscow, str. Trubetskaya, 8, bld 2

вание: определялись уровень депрессии (опросник Бека), степень алекситимии (TAS), уровень актуальной и личностной тревоги (опросник Спилберга). Проводился анализ детских и актуальных психогений и психофизиологических реакций в детстве. Для определения вегетативного статуса применялась шкала вегетативных нарушений (Вейн с соавт., 1998 г.), для оценки болевых феноменов различной локализации – визуально-аналоговая шкала.

Результаты. При сравнительном анализе клинических гастроэнтерологических симптомов у больных ФЗЖКТ и ОЗЖКТ в целом было обнаружено, что по большинству из них существенной разницы между органической и функциональной группами не выявлено. Достоверные различия касались преобладания пищеводных жалоб у больных ФЗЖКТ. Показатели по ассоциированным симптомам и вегетативным изменениям были достоверно выше у больных ФЗЖКТ, так же как и преобладание детских психогений. Результаты психометрического анализа показали, что у больных ФЗЖКТ достоверно выше уровень депрессии и уровень личностной тревоги.

В соответствии с целями исследования всем больным ФЗЖКТ проведено лечение дулоксетином. После отмены препарата пациенты наблюдались в течение года вне зависимости от продолжительности терапии. Через 8 нед лечения у большинства больных было отмечено клиническое улучшение, однако сохраняющиеся жалобы и симптомы требовали продолжения терапии до достижения клинической ремиссии. Длительность лечения составила от 4 до 9 мес.

Выводы. При функциональных заболеваниях ЖКТ психопатологические и поведенческие симптомы преобладают в клинической картине. Значимых различий в желудочно-кишечных симптомах у больных с функциональной и органической патологией ЖКТ не получено. Лечение больных с функциональной патологией антидепрессантом двойного действия дулоксетином в значительной степени не только уменьшает психовегетативные расстройства, но и купирует основные желудочно-кишечные симптомы. Целесообразны дальнейшие исследования для выработки оптимальной дозы и длительности лечения.

Ключевые слова: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженной кишки, функциональная желудочная диспепсия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, психовегетативные изменения.

was applied for assessment of autonomous status (Vein et al., 1998), for evaluation of pain phenomena of various location – visual-analog scale.

Results. At comparative analysis of gastroenterological symptoms in FGID and OGID patients in general it was revealed, that for majority of them no essential difference between organic and functional groups exists. Significant differences in predominance of esophageal complaints were revealed in FGID patients. Scores of associated symptoms and autonomous changes were significantly higher in FGID patients, as well as predominance of childhood psychogenias. Results of psychometric tests demonstrated, that in FGID patients the levels of depression and trait anxiety was significantly higher.

According to aims of investigation all FGID patient received duloxetine treatment. After cessation of therapy all patients were monitored for one year with no relation to duration of treatment. After 8 wks of treatment clinical improvement was accomplished in the majority of patients, however preserved symptoms and signs have required continuation of therapy up to achievement of clinical remission. Duration of treatment was 4 to 9 months.

Conclusions. At functional gastro-intestinal diseases psychopathologic and behavioural symptoms prevail in clinical pattern. No significant differences in gastro-intestinal symptoms in patients with functional and organic gastro-intestinal diseases was found. Treatment of patients with the functional diseases by double-acting antidepressant duloxetine not only reduces psychological and autonomous nervous system disorders substantially, but also relieves main gastro-intestinal symptoms. Further studies for estimation of optimal dose and duration of treatment are requires.

Key words: functional gastro-intestinal diseases, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, selective serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors, psychological and autonomous nervous system changes.

Среди большого количества функциональных заболеваний, встречающихся в клинической практике, наиболее изученными являются *функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ФЗЖКТ)*. Согласно основополагающим документам Римского комитета (1992–2006 гг.) и Римского фонда (2009–2011 гг.), ФЗЖКТ – это результат взаимодействия психосоциальных факторов и нарушения функции пищева-

рительного канала через ось «мозг–кишечник» [6, 13]. Подобное определение означает наличие функциональных расстройств без существенных структурных изменений со стороны органов пищеварения, нервной системы кишечника и *центральной нервной системы (ЦНС)*.

Из многочисленных форм функциональных нарушений ЖКТ к наиболее часто встречающимся относят *синдром раздраженной кишки*

Таблица 1

Психопатологические и поведенческие симптомы у больных ФЖД и СРК

Психопатологический синдром	Название симптома	Характеристика
Навязчивые ритуалы	Феномен «мытья рук»	Частое мытье рук (более 12 раз в сутки) Длительное мытье рук (более 5 мин) Нестандартные ситуации, требующие мытья рук (после работы за компьютером, при переходе в другую комнату, касании верхней одежды, контакте с чужими вещами)
	Контроль свежести и качества продуктов	Исключительно самостоятельная покупка продуктов Контроль сроков изготовления и годности, целостности упаковки, условий хранения Прием пищи, приготовленной только в домашних условиях
	Ритуал «утреннего» и/или «вечернего» туалета	Повторные посещения туалета вне зависимости от позывов на дефекацию (количество посещений определено самим больным) в утреннее время (перед выходом на работу) и/или вечернее (приход с работы домой, перед сном)
Навязчивые мысли (страхи)	«Проблема туалета»	Страх громкого урчания в животе, позывы на дефекацию, схваткообразная боль в животе как предвестник дефекации в связи с чем: — постоянное напряжение больного в поездках, — контроль наличия туалета
Ограничительное поведение	—	Ограничение досуга (отказ от прогулок, посещения театра, выставочных центров, дальних поездок) Еда только в домашних условиях Вынужденный отказ от привычного образа жизни и ритуалов (командировки, дальние поездки, ненормированный рабочий день) Несоответствие карьерных возможностей действительности из-за боязни больших обязанностей и, как следствие, больших нагрузок, что может повлиять на течение болезни
Стрессогенные кишечные реакции	«Медвежья болезнь»	Внезапные и резкие позывы на дефекацию, сопровождающиеся выраженной схваткообразной болью в животе, усилением частоты сердечных сокращений, повышенным потоотделением, бледностью кожного покрова Появление подобных реакций в ответ на стресс любого характера (заведомо известный стресс — экзамен, внезапный — неожиданное известие)

(СРК) и *функциональная желудочная диспепсия* (ФЖД). Эпидемиологические исследования показывают, что 10–20% населения планеты страдает СРК и 3–5% ФЖД [8–11].

При отсутствии структурных изменений у этих больных наблюдается многообразие клинических желудочно-кишечных симптомов. Кроме того, большинство авторов отмечают обилие внекишечных вегетативных и эмоционально-психопатологических расстройств, которые и определяют клиническое течение, прогноз и даже инвалидизацию пациентов [6, 7, 11].

Несмотря на принятие мировым медицинским сообществом основных положений Римских критериев, до сих пор остается много дискуссионных вопросов, касающихся терминологии, классификации и патогенеза форм рассматриваемой патологии. Остается дискуссионным и вопрос о терапевтической тактике в отношении этой категории больных, в частности о месте антидепрессантов в лечении ФЗЖКТ.

Целью исследования было уточнить соотношение (удельный вес) симптомов со стороны ЖКТ

и внекишечных проявлений у больных ФЗЖКТ (ФЖД и СРК) в сравнении с группой *органических заболеваний ЖКТ* (ОЗЖКТ), строго придерживаясь диагностических рекомендаций *Римских критериев III 2006 г.* (Рим III 2006). Изучить эффективность лечения больных с ФЖД и СРК дулоксетином — препаратом из группы *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина* (СИОЗСН).

Материал и методы исследования

Клиническое обследование включало анализ жалоб, анамнеза, данные осмотра и Бристольскую шкалу формы кала (Рим III 2006). Применялись также лабораторно-инструментальные методы — эндоскопия верхних отделов ЖКТ, колоноскопия, морфологические исследования, дыхательный тест на *Helicobacter pylori*, рутинные биохимические анализы крови.

Всего обследовано 97 больных, из которых были выделены две группы. В **1-ю группу** ($n=42$) включены больные с органической патологией

ЖКТ: хронический гастрит, активный (морфологически подтвержденный), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, дивертикулярная болезнь толстой кишки; мужчин — 18, женщин — 24, средний возраст $39 \pm 1,8$ года. Во **2-ю группу** ($n=55$) вошли больные с функциональной патологией ЖКТ, выделенные в соответствии с критериями Рим III 2006; мужчин — 26, женщин — 29, средний возраст $36,4 \pm 1,2$ года. Группа ФЗЖКТ состояла из пациентов с функциональной желудочной диспепсией ($n=25$) и синдромом раздраженной кишки ($n=30$).

Осуществлялся сравнительный анализ между группами ОЗЖКТ и ФЗЖКТ. Прежде всего сравнивались жалобы больных со стороны ЖКТ соответственно Римским критериям 2006 г. Затем был проведен сравнительный анализ с помощью опросника соматизированных расстройств — SOM S-2 (Rief, 1996 г.), включающего 45 вопросов, касающихся внекишечных болевых синдромов, симптомов со стороны дыхательной, кардиоваскулярной, вестибулярной и других систем организма, а также восприятия больным своего заболевания [14]. Отдельно с помощью *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ) оценивались болевые феномены разной локализации (головная боль, боль в низу живота и пр.). Состояние вегетативного статуса определялось с помощью шкалы вегетативных нарушений (Вейн и соавт., 1998 г.). Психосоциальные факторы изучались как клинически, так и психометрически. Клинически анализировались наличие, характер и частота детских и актуальных психогений и психофизиологических реакций в детстве.

В процессе исследования у больных с учетом данных литературы выявлен ряд синдромов, не включенных в Римские критерии III и отражающих психопатологические и поведенческие реакции, связанные с процессом пищеварения и выделения, а именно навязчивые мысли и страхи, ритуалы, ограничительное поведение. На этом основании была составлена анкета, по которой сравнивались больные с функциональными и органическими заболеваниями ЖКТ (табл. 1).

Психометрическое тестирование предусматривало измерение уровня депрессии (опросник Бека), степени алекситимии (TAS), уровня актуальной и личностной тревоги (опросник Спилбергера).

Терапия. Всем обследованным больным с ФЖД и СРК назначался препарат дулоксетин (Симбалта, фирма «Boehringer Ingelheim», Германия) однократно в дозе 60 мг в утренние часы независимо от приема пищи. Контрольное исследование, включавшее клинические и психометрические показатели, проводилось через 8 нед и по мере достижения клинической ремиссии через 4–9 мес от начала лечения. Показателем клинической ремиссии считалось состояние, при

котором остающиеся симптомы носили краткий, эпизодический характер и купировались самостоятельно.

Через год после окончания терапии и отмены препарата проводилось повторное исследование тех же параметров для оценки отдаленных результатов лечения.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты исследования

В ходе сравнительного анализа изучавшихся клинических гастроэнтерологических симптомов по большинству из них (боль в эпигастрии, тяжесть/дискомфорт в этой области, отрыжка, тошнота, боль по ходу толстой кишки, вздутие, метеоризм, расстройство стула, тенезмы) существенной разницы между органической и функциональной группами не выявлено. Достоверные различия касались преобладания пищеводных жалоб у больных ФЗЖКТ: чувство кома в горле — соответственно 43,6 и 2,4% ($p<0,001$), в пищеводе — 23,6 и 9,5% ($p<0,03$); облегчение болей после дефекации — 47,5 и 28,6% ($p<0,02$). Пищеводные жалобы наблюдались с одинаковой частотой при ФЖД и СРК.

При сравнении показателей анкеты соматизированных расстройств в группах ФЗЖКТ и ОЗЖКТ получены результаты, представленные в табл. 2.

Показатели анкеты, отражающие наличие полисистемной вегетативной дисфункции, были достоверно выше при ФЗЖКТ в сравнении с аналогичными данными при ОЗЖКТ (40,3 и 25,2% соответственно, $p<0,01$).

При сопоставлении психогенных ситуаций у пациентов с ФЗЖКТ было обнаружено преобладание детских психогений (разводы и насилие в семьях, гиперопека в детстве) — соответственно 67,3 и 33,3% ($p<0,02$).

Сравнительный анализ психопатологических синдромов показал, что больные ФЗЖКТ достоверно чаще имеют навязчивые ритуалы в виде постоянного мытья рук, питаются исключительно домашней едой, постоянно озабочены проблемой туалета, страдают «медвежьей» болезнью и ограничивают свои карьерные возможности в связи с болезнью. То есть у пациентов с ФЗЖКТ существенно выражены поведенческие расстройства и нарушения социальной адаптации.

При психометрическом анализе установлено, что у больных ФЗЖКТ достоверно выше уровень депрессии (18,1 и 8,9% соответственно, $p<0,01$) и уровень личностной тревоги (51,9 и 42,8%, $p<0,05$).

Лечение. В соответствии с целями исследования всем больным ФЗЖКТ проведено лечение дулоксетином. В процессе терапии контролировались клиничко-лабораторные (общий билирубин,

Таблица 2

Сравнительный анализ соматизированных симптомов
у больных ФЗЖКТ и ОЗЖКТ (SOMS-2)*, абс. число (%)

Жалобы	ФЗЖКТ, n=55	ОЗЖКТ, n=42	P
Непереносимость различных блюд	55 (100)	18 (42,8)	<0,0001
Боль в руках и ногах	23 (41,8)	5 (11,9)	<0,05
Боль в спине	24 (43,6)	7 (16,7)	<0,001
Боль в суставах	14 (25,5)	3 (7,1)	<0,001
Другие боли	55 (100)	0	<0,00000
Сердцебиение/перебои в сердце	34 (61,8)	14 (33,3)	<0,05
Головокружение/чувство неустойчивости	40 (72,7)	9 (21,4)	<0,001
Затруднение глотания	24 (43,6)	1 (2,4)	<0,00000
Обморочные состояния/утрата сознания	12 (21,8)	4 (9,5)	<0,05
Равнодушие к сексу	15 (27,3)	4 (9,5)	<0,05
Снижение аппетита	16 (29,1)	30 (71,4)	<0,001
Запоры	35 (63,6)	15 (35,7)	<0,01
Повышенная потливость	31 (56,4)	17 (40,5)	<0,05
Чувство прилива холода или тепла	31 (56,4)	6 (14,3)	<0,001
Вы обращались к врачу по поводу заболевания, но его причина не установлена	55 (100)	—	<0,00000
Описанные жалобы возникают во время приступов страха	47 (85,4)	—	<0,00000
Вы уверены, что страдаете тяжелым заболеванием, но причина не найдена	55 (100)	11 (26,2)	<0,00000
Бывают ли боли, которые переносятся с трудом	—	27 (64,3)	<0,001

*Приведены только симптомы, достоверно различающие группы ОЗЖКТ и ФЗЖКТ.

АлАТ, АсАТ, γ -ГТП, щелочная фосфатаза) и психометрические тесты. После отмены препарата больные наблюдались в течение года вне зависимости от продолжительности лечения.

В первые 3 дня приема более чем у половины больных отмечались: тошнота — в 27 (49,1%) случаях, слабость — в 24 (43,6%), сердцебиение — в 15 (27,3%), нарушение сна — в 15 (27,3%), повышенная утомляемость — в 11 (20%), выраженное снижение трудоспособности — в 5 (9,1%). В связи с появлением нежелательных эффектов и сохранением их в течение недели у 13 (23,6%) пациентов проведена коррекция режима дозирования препарата: уменьшение дозы до 30 мг/сут, и изменение времени приема — перенос на вечерние часы. Эта тактика полностью себя оправдала, что привело к улучшению состояния и исчезновению симптомов. После этого доза препарата вновь была увеличена до 60 мг/сут у 7 (12,7%) больных (без развития нежелательных симптомов), у 6 (19,9%) человек доза 30 мг/сут осталась до окончания курса терапии.

По истечении 8-недельного срока лечения у большинства больных наблюдалось клиническое улучшение. Отмечено достоверное снижение выраженности желудочно-кишечных симптомов: уменьшились чувство кома в горле и пищеводе ($p<0,03$), боль в эпигастрии ($p<0,004$) и по ходу толстой

кишки ($p<0,001$), тошнота ($p<0,002$), связь болей в животе с дефекацией ($p<0,05$), тенезмы ($p<0,002$). Такие симптомы, как чувство дискомфорта в эпигастриальной области, отрыжка, расстройство стула (запоры, диарея, чередование запоров и диарей), метеоризм уменьшились незначительно. Выявлено достоверное уменьшение болевого синдрома как в эпигастрии, так и по ходу кишечника. Интенсивность боли, оцененная с помощью ВАШ, уменьшилась с 4,8 до 2,5 ($p<0,01$). Снизилась выраженность некоторых «ассоциированных» симптомов: потливость, головокружение ($p<0,04$), колебания артериального давления ($p<0,02$), боли другой локализации — головная боль, кардиалгия, боль в низу живота у женщин ($p<0,02$).

Оставшиеся симптомы потребовали продолжения терапии до достижения клинической ремиссии. Длительность лечения составила от 4 до 9 мес. Клиническая ремиссия отмечена у всех больных в следующие сроки от начала терапии: 4 мес — у 9 (16,4 %), 5 мес — у 6 (10,9%), 6 мес — у 27 (49,1%), 8 мес — у 10 (18,2%), 9 мес — у 3 (5,5%).

Таким образом, у большинства пациентов (более 75%) клиническая ремиссия наступила в течение полугода, и менее четверти больных достигли ее в течение 7–9 мес лечения.

После окончания курса терапии практически все желудочно-кишечные и «ассоциированные»

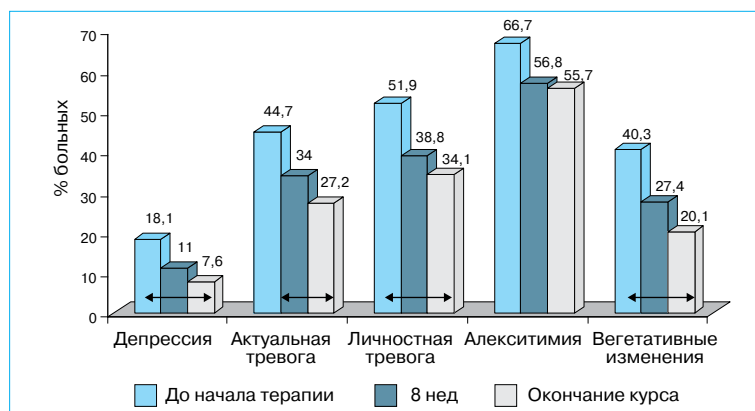


Рис. 1. Динамика психометрических показателей на фоне лечения дулоксетином

симптомы существенно и достоверно уменьшились или полностью исчезли.

После достижения клинической ремиссии всем больным проводилось повторное психометрическое исследование (рис. 1).

Прослежена динамика психопатологических и поведенческих симптомов и выявлено высокостатистически достоверное снижение большинства из них: феномен мытья рук — $p < 0,005$, проблема туалета — $p < 0,04$, исключительно домашняя еда — $p < 0,001$, отказ от командировок — $p < 0,005$, ограничение досуга — $p < 0,001$. Изменение этих показателей говорит об улучшении качества жизни больных, самореализации в различных сферах жизни, расширении возможностей.

По окончании терапии в течение года проводилось катамнестическое наблюдение больных (рис. 2).

Обсуждение результатов исследования

Более 30 лет как сформулированы понятие и представление о функциональных заболеваниях ЖКТ. Несмотря на многолетнее обсуждение и уточнение критериев и механизмов формирования этих расстройств, основной постулат относительно того, что ФЗЖКТ являются диагнозом исключения, остается прежним (Римские критерии III 2006 г.) [4, 6]. Наше исследование в целом подтверждает эту точку зрения, поскольку сравнительный анализ клинических желудочно-кишечных симптомов практически не отличался у больных с функциональными и органическими заболеваниями ЖКТ.

Многочисленными исследованиями установлено, что течение, инвалидизация и прогноз у больных ФЗЖКТ существенно отличаются от аналогичных показателей у больных ОЗЖКТ. Прежде всего это связано с участием психосоциальных факторов и нарушением функций ЖКТ вследствие вегетативной дисрегуляции. В формировании и течении ФЗЖКТ, согласно био-

психосоциальной модели, предложенной Танака и соавт. в 2011 г. [13], ключевую роль играют следующие блоки: ранний детский период (наследственность и окружение, включающее детские психогении); психосоциальные факторы (жизненные стрессы, психологическое состояние и механизмы психологической защиты, а также социальная поддержка). И те, и другие реализуют свое влияние посредством ЦНС и нервной системы кишечника, вызывая нарушение моторики, чувствительности и расстройства в иммунной системе. В свою очередь, эти изменения приводят к симптомам со стороны ЖКТ и поведения, что обуславливает необходимость в частом обращении к врачам, неадекватному медикаментозному лечению, нарушению качества жизни.

Проведенное нами исследование включало сравнительную оценку симптомов как стороны желудка и толстой кишки при ФЗЖКТ и ОЗЖКТ, так и оценку соматизированных, психопатологических, эмоционально-аффективных симптомов, а также детских и актуальных психогений. Полученные данные свидетельствуют о том, что больные ФЗЖКТ принципиально отличаются от пациентов с ОЗЖКТ именно выраженностью психовегетативных нарушений — большей частотой «ассоциированных» внекишечных соматизированных симптомов, детских психогений и психоэмоциональных и поведенческих расстройств. Особенно наглядно это продемонстрировано при анализе результатов составленной нами анкеты «Психопатологические и поведенческие симптомы». У больных ФЗЖКТ существенно преобладали навязчивые страхи, навязчивые ритуалы в виде постоянного мытья рук, особого характера и режима питания, озабоченности проблемой туалета, что, в свою очередь, приводило к ограничительному поведению, социальной дизадаптации и снижению качества жизни.

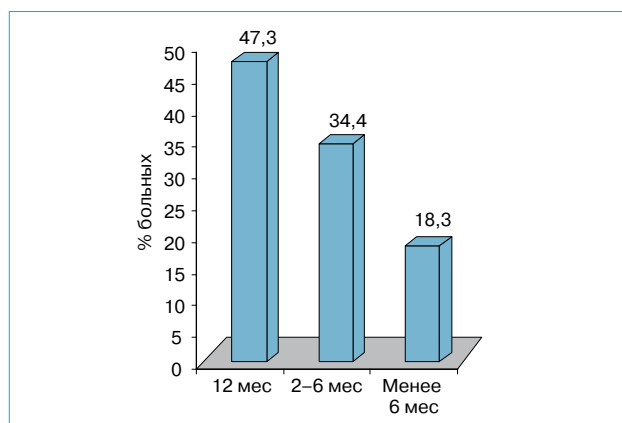


Рис. 2. Отдаленные результаты лечения дулоксетином

Биопсихосоциальная модель ФЗЖКТ обуславливает необходимость специфической терапии, включающей прежде всего психофармакотерапию и психотерапию [12]. Основными препаратами в этом плане являются антидепрессанты. Необходимость их применения основана на 3 положениях: 1) у пациентов с ФЗЖКТ часто наблюдаются коморбидные психоэмоциональные синдромы — депрессия, тревога, соматизация; 2) препараты указанной группы оказывают влияние как на висцеральную гиперчувствительность, так и на измененную моторику; 3) антидепрессанты обладают доказанной эффективностью в отношении хронических болевых синдромов.

До недавнего времени трициклические антидепрессанты рассматривались как основные в лечении больных ФЗЖКТ. Данные исследований показывают, что они эффективны у каждого третьего больного. Однако большое количество и выраженность побочных явлений ограничивают их применение, особенно при длительной терапии [1, 2, 5].

Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) широко используются в лечении ФЗЖКТ [5].

Антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) дулоксетин помимо антидепрес-

сивного действия способен эффективно купировать болевые синдромы различной этиологии [1].

В литературе нами обнаружено только одно исследование, касающееся применения дулоксетина при лечении 15 больных с синдромом раздраженного кишечника [3]. Дулоксетин в этом исследовании показал достоверное улучшение в отношении боли, тяжести заболевания, тревоги и качества жизни.

Наши данные по лечению дулоксетином 55 больных с функциональными расстройствами и желудка, и кишечника продемонстрировали высокую эффективность препарата в отношении не только эмоционально-психопатологических, но и сугубо желудочно-кишечных симптомов. На фоне лечения дулоксетином пациенты отказались от традиционных гастроэнтерологических средств. Установлено, что существенное улучшение достигается при длительности лечения не менее 4–9 мес. При этом в анамнезе в течение года почти у половины больных не было отмечено рецидива заболевания.

Проведенное исследование показало хорошую переносимость препарата, при его длительном применении не возникало изменений в сыровоточных биохимических тестах печеночного профиля.

Целесообразны дальнейшие исследования для выработки оптимальной дозы и продолжительности терапии.

Список литературы

1. Воробьева ОВ. Симбалта — ключевой представитель класса антидепрессантов двойного действия. Лечение нервных болезней. 2005; 16, № 2:33–7.
1. Vorobyeva O.V. Simbalta — the key representative of double-acting antidepressants. Treatment of nervous diseases. 2005; 16, N 2:33–7.
2. Bixquert-Jiménez M, Bixquert-Pla L. Antidepressant therapy in functional gastrointestinal disorders. Gastroenterol Hepatol. 2005; 28 (8):485–92.
3. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, et al. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. Hum Psychopharmacol. 2009; 24 (5):423–8.
4. Brennan MR Spiegel, Mary Farid, Eric Esrailian, et al. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: A survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. Am J Gastroenterol. 2010; 105:848–58.
5. Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA, Alpers DH. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience. Aliment Pharmacol Ther. 1994; 8 (4):9–16.
6. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology. 2006; 130:1377–90.
7. Hershfield NB. Nongastrointestinal symptoms of irritable bowel syndrome: an office-based clinical survey. Can J Gastroenterol. 2005; 19 (4):231–4.
8. Ouyang A, Locke GR. Overview of neurogastroenterology-gastrointestinal motility and functional GI disorders: classification, prevalence, and epidemiology. Gastroenterology Clin North Am. 2007; 36:485–98.
9. Pan GZ. The epidemiology study of irritable bowel syndrome. Zhonghua Yixue Zazhi. 2004; 84:267–8.
10. Quigley EM. Changing face of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2006; 12: 1–5.
11. Ringel Y, Sperber AD, Drossman DA. Irritable bowel syndrome. Annu Rev Med. 2001; 52:319–38.
12. Sharpe M, Mayou R, Bass C. Concepts, theories and terminology. In: Mayou R, Bass C, Sharpe M, eds. Treatment of functional somatic symptoms. Oxford: Oxford University Press, 1995:3–16.
13. Tanaka Yukari, Kanazawa Motoyori, Fukudo Shin, Drossman Douglas. A biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. J Neurogastroenterol Motil. 2011; 17 (2):131–9.
14. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? Lancet. 1999; 354 (11):936–9.

УДК 616.348/351-006.6-091

Саркопения и распределение жировой ткани у пациентов с колоректальным раком

В.К. Лядов, В.Н. Егиев, А.П. Серяков, О.В. Кучерук,
Е.С. Дарда, А.З. Негардинов

ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития РФ

Sarcopenia and fat tissue distribution in patients with colorectal cancer

V.K. Lyadov, V.N. Yegiyev, A.P. Seryakov, O.V. Kucheruk, Ye.S. Darda, A.Z. Negardinov

Federal State-Funded Institution «Medical-and-rehabilitation center» Ministry of Health and Social Development the Russian Federation

Цель исследования. Изучить показатели состава тела у оперированных пациентов с колоректальным раком. Установить наличие взаимосвязи между полученными параметрами и результатами лечения (летальность и количество послеоперационных осложнений).

Материал и методы. В исследование вошли данные 113 пациентов, оперированных в клинике хирургии ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития РФ с февраля 2009 г. по ноябрь 2011 г. Всего было 66 женщин и 47 мужчин в возрасте от 30 до 87 лет. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 25 ± 4 кг/м². У 12 больных до операции было диагностировано ожирение, у 5 отмечался дефицит массы тела.

Параметры состава тела, включая количество скелетной мускулатуры, подкожной жировой клетчатки и висцерального жира, оценивали по одному аксиальному нативному КТ-изображению, полученному на уровне 3-го поясничного позвонка (L3) с помощью специализированного программного обеспечения. Саркопению определяли как состояние, при котором объем скелетной мускулатуры находится в диапазоне ниже 2 стандартных отклонений от средней величины данного показателя у здоровых взрослых людей. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Aim of investigation. To study parameters of body composition in operated patients with colorectal cancer. To assess interrelation between received data and treatment results (mortality and postoperative morbidity rate).

Material and methods. Original study included data of 113 patients, that were operated in surgical clinic of Federal State-Funded Institution «Medical-and-rehabilitation center» of Ministry of Health and Social Development the Russian Federation from February, 2009 to November, 2011. Overall there were 66 women and 47 men, aged 30 to 87 years. The mean *body mass index* (BMI) was 25 ± 4 kg/m². Obesity was diagnosed in 12 patients before operation, in 5 body weight deficit was found.

Body composition data, including amount of skeletal musculature, subcutaneous fat tissue and visceral fat, estimated at single axial native CT-image at the level of 3rd lumbar vertebra (L3) by specialized software. Sarcopenia was detected as a state at which the volume of skeletal musculature is at the range below 2 standard deviations from the mean level for healthy adults. Differences were considered as statistically significant at $p < 0,05$.

Results. Postoperative complications were revealed at 42% of patients, 2,5% of patients died. Sarcopenia was diagnosed in 43% of cases, including for all died

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

Lyadov Vladimir K. — MD, Surgeon, Department of Surgery, Medical-and-rehabilitation Center of the Ministry of Health Care and Social Development of the Russian Federation. 125367, Moscow, Ivankovskoye highway, 3, Treatment-and-rehabilitation Center Ministry of Health and Social Development the Russian Federation

Егиев Валерий Николаевич — профессор, доктор медицинских наук, главный хирург Лечебно-реабилитационного центра.

Серяков Александр Павлович — профессор, доктор медицинских наук, главный онколог Лечебно-реабилитационного центра

Результаты. Послеоперационные осложнения выявлены у 42% пациентов, смерть наступила у 2,5% больных. Саркопения диагностирована в 43% случаев, в том числе у всех погибших пациентов. Обнаружена статистически значимая зависимость между развитием осложнений или летального исхода и наличием саркопии до операции. Установлено, что при одинаковом ИМТ количество скелетной мускулатуры и висцерального жира значительно выше у мужчин, подкожная клетчатка, напротив, более развита у женщин.

Выводы. Саркопения встречается у 43% пациентов с колоректальным раком, ее наличие коррелирует с неблагоприятными исходами лечения. Дальнейшее изучение состава тела у онкологических больных позволит выявить группу лиц с высокой вероятностью послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: саркопения, висцеральный жир, подкожный жир, колоректальный рак, состав тела.

patients. Statistically significant correlation between development of morbidity or death and preoperative presence of sarcopenia was found. It was found, that at identical BMI the quantity of skeletal musculature and visceral fat is significantly higher in males, subcutaneous fat tissue, on the contrary, is more developed in females.

Conclusions. Sarcopenia is present in 43% of patients with colorectal cancer, its presence correlates with failure of treatment. The further studying of body composition at oncologic patients allows to reveal the group of patients with high probability of postoperative complications.

Key words: sarcopenia, visceral fat, subcutaneous fat, colorectal cancer, body composition.

Колоректальный рак занимает в Российской Федерации третье место по заболеваемости и летальности среди злокачественных новообразований, уступая по последнему показателю лишь опухолям легкого и желудка [1]. В последние годы применение агрессивного комбинированного подхода к лечению позволило значительно улучшить 5-летнюю выживаемость пациентов, которая в настоящее время составляет от 10 до 80% в зависимости от стадии заболевания [7].

В то же время летальность и количество осложнений после хирургических вмешательств, особенно на поздних стадиях опухолевого процесса, достигают 6 и 40% соответственно [2]. Следует помнить, что такие тяжелые осложнения, как, например, несостоятельность толстокишечного соустья, не только повышают вероятность летального исхода операции, но и значительно затрудняют проведение дальнейшей комбинированной терапии и ухудшают отдаленный лечебный прогноз [7].

Этим обусловлена необходимость поиска факторов, позволяющих предвидеть как отдаленные результаты лечения в целом, так и риск развития тяжелых осложнений либо летальных исходов на каждом из этапов терапии. Одним из актуальных путей решения данной задачи является определение клинико-лабораторных параметров, от которых может зависеть исход лечения. Отрицательными прогностическими факторами у онкологических больных считаются, в частности, низкий предоперационный уровень альбумина крови, тяжелые сопутствующие заболевания, ожирение либо, напротив, выраженное истощение, старческий возраст и ряд других [4, 6, 8, 9].

Установлено, что значительное истощение пула скелетной мускулатуры, или так называемая сар-

копения, является важным показателем, определяющим неблагоприятные исходы лечения, низкие качество и продолжительность жизни у пациентов с солидными опухолями, в том числе с колоректальным раком [11]. В этой связи нами предпринято ретроспективное исследование по оценке параметров состава тела у больных с резектабельными злокачественными образованиями ободочной и прямой кишки, оперированных в клинике хирургии ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития РФ.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ базы данных, в которую вносятся результаты лечения онкологических больных. Критериями включения в исследование было проведенное на толстой кишке хирургическое вмешательство по поводу гистологически верифицированного рака, а также наличие в архиве результатов компьютерной томографии (КТ) брюшной полости, выполненной не позднее 1 мес перед операцией.

Изучены результаты лечения 113 больных, планово оперированных в клинике хирургии Лечебно-реабилитационного центра с февраля 2009 г. по ноябрь 2011 г. Основные демографические и клинические характеристики данной группы представлены в табл. 1. У 5 (4%) пациентов отмечался дефицит массы тела — индекс массы тела (ИМТ) <20 кг/м², у 12 (11%) было ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²). А анемию определяли при уровне гемоглобина крови <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин. Гипопроотеинемии соответствовало содержание общего белка крови <65 г/л.

В качестве исходов лечения оценивали госпитальную летальность, количество послеопераци-

онных осложнений, длительность послеоперационного койко-дня. Отдельно учитывали число тяжелых осложнений, потребовавших повторных хирургических вмешательств либо пребывания в отделении интенсивной терапии, и прочих (легких), не потребовавших инвазивных вмешательств, однако задержавших выписку из стационара.

Параметры состава тела, включая количество скелетной мускулатуры, подкожной жировой клетчатки и висцерального жира, оценивали по одному аксиальному нативному КТ-изображению, полученному на уровне 3-го поясничного позвонка (L3). Единицей измерения индекса скелетной мускулатуры и подкожного жира служило отношение площади указанной ткани на уровне L3 (см²) к квадрату роста пациента (см²/м²). О выраженности висцерального ожирения судили по абсолютному показателю площади жировой ткани, расположенной на уровне L3 в пределах брюшной полости (см²).

Саркопению определяли как состояние, при котором объем скелетной мускулатуры обследуемого находится в диапазоне ниже 2 стандартных отклонений (ст. откл.) от средней величины данного показателя у здоровых взрослых людей [3]. Пороговыми КТ-значениями индекса скелетной мускулатуры на уровне L3, ниже которых состояние расценивали как саркопению, считали 52,4 см²/м² для мужчин и 38,5 см²/м² для женщин [11].

Расчеты выполняли с помощью программного обеспечения Slice-O-matic 4.3, версия 10 (Tomovision, Монреаль, Канада). Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS v.13.0. Для выявления взаимосвязи бинарных показателей использовали критерий независимости χ -квадрат. При сравнении средних использовали t -критерий Стьюдента для неза-

висимых выборок и непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Послеоперационная летальность в исследуемой группе отмечена у 3 (2,5%) пациентов. Все летальные исходы развились у больных со стенозирующим раком кишки и нерезектабельными метастазами в печень. Операции в таких случаях выполняли в связи с наличием кишечной непроходимости либо высоким риском ее развития на фоне планируемой химиотерапии. Причиной летальных исходов стали прогрессирование основного заболевания (1), несостоятельность илеотрансверзоанастомоза (1), перфорация острой язвы двенадцатиперстной кишки на 1-е сутки после операции и последующая несостоятельность толстокишечного анастомоза (1).

Осложнения развились у 47 (42%) пациентов, в том числе тяжелые у 25 (22%), более легкие у 22 (20%). Несостоятельность межкишечного анастомоза как наиболее грозное осложнение, выявлена у 11 человек (10%). В остальных случаях имели место внутрибрюшные кровотечения, послеоперационная спаечная кишечная непроходимость, эвентрация, несостоятельность швов мочеоточника. Среди легких осложнений наиболее часто встречались раневые осложнения (серомы, гематомы, нагноение раны) и лимфорей.

Продолжительность послеоперационного койко-дня составила в среднем по группе $13,7 \pm 10,7$ сут (от 4 до 69, медиана 10 сут). В группе с осложненным течением послеоперационного периода эти показатели составили $20,3 \pm 13,4$ сут (от 4 до 69, медиана 15), при отсутствии осложнений $9,0 \pm 3,9$ сут (от 4 до 23, медиана 8), $p < 0,001$.

Таблица 1

Основные характеристики исследуемой группы

Показатель	Значение
Количество пациентов	113
Средний возраст, лет $\pm$ ст. откл. (мин.—макс.)	63 ± 12 (30–87)
Распределение по полу, м/ж, %	42/58
Средний ИМТ, кг/м ² $\pm$ ст. откл. (мин.—макс.)	25 ± 4 (13–44)
ИМТ, кг/м ² : < 20/20–24,9/25–29,9/30–39,9/40 и более, %	4/45/39/11/1
Диагноз: рак прямой кишки/ободочной кишки, %	39/61
Стадия по 6 редакции классификации UICC, I/II/III/IV, %	2,5/32,0/33,5/32,0
Сопутствующие заболевания, %:	71
сердечно-сосудистой системы	50
органов дыхания	11
сахарный диабет	12
анемия перед операцией	65
гипопротеинемия перед операцией	5

Таблица 2

Показатели состава тела в исследуемой группе больных*

Показатель	L3-индекс, см ² /м ² (ср. ± ст. откл.)		Площадь висцерального жира, см ² (ср. ± ст. откл.)	Саркопения, %	ИМТ, кг/м ²
	скелетной мускулатуры	подкожной жировой клетчатки			
Пол (n):					
м (47)	54±10	55±38	178±108	51	25±3
ж (66)	43±10	87±55	137±75	38	25±5
Стадия процесса (м/ж):					
I–II (16/23)	54±10/45±10	52±37/95±67	153±118/ 172±72	38/35	24±3/26±6
III (13/25)	55±10/41±8	71±54/74±40	188±113/ 112±66	38/36	26±3/25±6
IV (18/18)	52±9/42±13	45±19/94±57	192±96/ 128±79	74/50	24±3/25±5
Осложнения (м/ж):					
есть (20/27)	51±10/40±9	43±36/71±44	140±83/129±71	65/48	23±2/24±5
нет (27/39)	55±9/44±11	64±38/97±60	203±115/143±78	41/31	26±3/26±5
Тяжелые осложнения:					
есть (14/11)	51±10/38±11	37±20/64±20	143±97/115±78	71/64	23±2/25±6
нет (33/55)	54±9/43±10	62±41/91±57	192±110/142±75	42/33	25±3/25±5

*Различия между показателями, выделенными жирным шрифтом, значимы (p<0,05).

Результаты исследования состава тела представлены в табл. 2. Саркопения выявлена у 43% пациентов, в том числе у 3 умерших. Анализ с использованием метода χ -квадрата показал, что наличие саркопии оказывает влияние на летальность в послеоперационном периоде (p<0,05).

При сопоставлении средних параметров состава тела с помощью критериев Стьюдента (при анализе половых различий) и Манна–Уитни (при сравнении по стадиям и в зависимости от наличия осложнений) выявлено, что значения индекса скелетной мускулатуры и площади висцерального жира выше у мужчин, у женщин, напротив, значимо выше средний индекс подкожной жировой клетчатки (рис. 1 и 2). Половых различий по ИМТ, а также

зависимости ИМТ от стадии ракового процесса не найдено. У больных с осложненным послеоперационным периодом показатель ИМТ был значимо ниже, чем у пациентов с гладким течением.

Результаты нашего исследования отличаются от данных M.G. House и соавт. [5], установивших, что показатель ИМТ >30 кг/м² повышает риск развития раневых осложнений у больных, перенесших панкреато-дуоденальную резекцию. В то же время L.A. Nealy и соавт. [4] в ретроспективном исследовании, включившем данные 414 пациентов с колоректальным раком, продемонстрировали более высокую вероятность тяжелых осложнений, сепсиса и смерти у больных с дефицитом массы тела.

При анализе корреляции между наличием у больного саркопии и развитием осложне-



Рис. 1. Больная с ИМТ 23 кг/м²: 1 – подкожная жировая клетчатка, 2 (светлые участки) – висцеральный жир



Рис. 2. Больной с ИМТ 25 кг/м²: 1 – подкожная жировая клетчатка, 2 (светлые участки) – висцеральный жир

ний методом χ -квадрата обнаружена взаимосвязь между названными показателями ($p=0,049$). Соотношение риска возникновения осложнений в послеоперационном периоде при наличии саркопении составляет 2,51, т. е. у больных с саркопенией в 2,5 раза выше возможность осложненного послеоперационного периода. Аналогичная взаимосвязь выявлена и в отношении развития тяжелых осложнений ($p=0,012$), а также между наличием у больного IV (метастатической) стадии рака и саркопении ($p=0,017$). Взаимосвязь между полом пациента и саркопенией отсутствовала ($p=0,12$).

Таким образом, полученные результаты подтверждают мнение специалистов группы V.E. Baracos из Университета Альберты (Канада) о неблагоприятном влиянии истощения скелетной мускулатуры на ряд важнейших онкологических показателей. Так, было выявлено, что саркопения у больных с колоректальным раком значительно повышает риск развития дозолимитирующих токсических реакций при проведении химиотерапии на основе 5-фторурацила [10]. Более того, общая выживаемость у пациентов с саркопенией, особенно при ее сочетании с избыточной массой тела, была ниже данного показателя у больных без саркопении практически в 2 раза [11].

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой распространенности изменений состава тела, в том числе саркопении, у оперированных пациентов с колоректальным раком, а также о их возможной роли в прогнозировании исходов лечения. В то же время определение истинного прогностического значения изменений состава тела у больных с колоректальным раком требует, несомненно, проведения многофакторного статистического анализа на большой выборке пациентов. Немаловажным при планировании исследований в этой области является также учет динамики показателей состава тела.

В целом применение компьютерной томографии для оценки состава тела у больных с колоректальным раком представляется оптимальным способом оценки данных параметров, поскольку такое исследование является на сегодняшний день неотъемлемым элементом как предоперационного обследования пациентов, так и их последующего наблюдения.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3 (прил. 1). — С. 1–158.
1. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2007 // Vestn. RONC im N.N. Blokhina of the Russian Academy of Medical Science. — 2009. — Vol. 20, N 3 (enc. 1). — P. 1–158.
2. Alves A., Panis Y., Mathieu P. et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery // Arch. Surg. — 2005. — Vol. 140. — P. 278–283.
3. Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico // Am. J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 147, N 8. — P. 755–763.
4. Healy L.A., Ryan A.M., Sutton E. et al. Impact of obesity on surgical and oncological outcomes in the management of colorectal cancer // Int. J. Colorectal Dis. — 2010. — Vol. 25. — P. 1293–1299.
5. House M.G., Fong Y., Arnaoutakis D.J. et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution // J. Gastrointest. Surg. — 2008. — Vol. 12. — P. 270–278.
6. Kirchoff P., Dincler S., Buchmann P. A multivariate analysis of potential risk factors for intra- and postoperative complications in 1316 elective laparoscopic colorectal procedures // Ann. Surg. — 2008. — Vol. 248, N 2. — P. 259–265.
7. Kube R., Gastinger I., Mroczkowski P. et al. The care of patients with colon cancer // Dtsch. Arztebl. Int. — 2011. — Vol. 108, N 4. — P. 41–46.
8. Longo W.E., Virgo K.S., Johnson F.E. et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer // Dis. Colon Rectum. — 2000. — Vol. 43, N 1. — P. 83–91.
9. Ozhathil D.K., Li Y., Smith J.K. et al. Colectomy performance improvement within NSQIP 2005–2008 // J. Surg. Res. — 2011. — Vol. 171, N 1. — P. 9–13 (epub 2011 Jul 23).
10. Prado C.M.M., Baracos V.E., McCargar L.J. et al. Body composition as an independent determinant of 5-Fluorouracil-based chemotherapy toxicity // Clin. Cancer Res. — 2007. — Vol. 13, N 11. — P. 3264–3268.
11. Prado C.M.M., Lieffers J.R., McCargar L.J. 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. — Vol. 9. — P. 629–635.

УДК 616.36-02:615

Лекарственные поражения печени

(Часть 1-я)

С.Ф. Галимова

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

Drug-induced liver injuries (Part 1)

S.F. Galimova

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology
State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university» Ministry of Health and Social Development of Russia

Цель обзора. Осветить современные представления о механизмах лекарственного поражения печени (ЛПП), дать их классификацию, представить подходы к диагностике заболевания.

Основные положения. ЛПП могут протекать под маской всех известных острых и хронических заболеваний печени. Лекарства выступают одной из ведущих причин развития fulminantной печеночной недостаточности во многих странах мира. Ранняя диагностика и своевременная отмена препарата, вызывающего повреждение печени, позволяют предотвратить прогрессирование заболевания. В основе диагностики ЛПП лежит тщательный сбор лекарственного анамнеза, исключение других возможных причин поражения печени и применение диагностических шкал (CIOMS/RUCAM).

Заключение. Лекарственные поражения занимают значительное место в большом спектре заболеваний печени, своевременная диагностика этих поражений дает возможность исключить прием соответствующих препаратов

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, диагностика, лечение.

The aim of review. To present modern concepts on mechanisms of *drug-induced liver injury* (DILI), to give their classification, to present approaches to disease diagnostics.

Original positions. DILI can progress under the mask of all known acute and chronic liver diseases. Pharmaceuticals act as one of the leading causes of development of fulminant liver failure in many countries of the world. Early diagnostics and well-timed cancellation of the drug causing liver damage, allow to prevent disease progression. Careful collection of medicinal past history, ruling out of other possible causes of liver injury and application of diagnostic scales (CIOMS/RUCAM) lays in a basis of DILI diagnostics.

Conclusion. Drug-induced lesions occupies significant place in major spectrum of liver diseases, well-timed diagnostics of these lesions enables to exclude intake of the respective agents.

Key words: drug-induced liver injuries, diagnostics, treatment.

Галимова Саида Фаритовна — кандидат медицинских наук, врач клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1
Galimova Saida F. — MD, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow State Medical University» Ministry of Health and Social Development of Russia. Contact information: 119991, Moscow, str. Pogodinskaya, 1, bld 1

Лекарственные поражения печени (ЛПП) представляют собой повреждение, вызванное приемом лекарственного препарата или иной субстанции неинфекционного происхождения, развившееся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема [25, 26]. Клиническое течение лекарственных поражений печени может варьировать от бессимптомного транзиторного повышения активности печеночных ферментов до *фульминантной печеночной недостаточности* (ФПН) с летальным исходом [1, 25, 26, 31]. ЛПП представляют собой, с одной стороны, проблему для производителей лекарств, так как служат одной из частых причин отзыва медикаментов с фармацевтического рынка, и с другой — для практикующих врачей, которые всегда должны исключать лекарственный фактор у пациента с острым или хроническим заболеванием печени.

Частота лекарственных поражений печени составляет 1 случай на 10 000–100 000 населения [26]. В структуре больных, госпитализируемых в отделения гепатологии в различных странах мира, от 2 до 5% — это пациенты с лекарственной желтухой, 10% — с лекарственным гепатитом [26]. По данным отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова за 2008–2009 гг., пациенты с лекарственными поражениями печени составили 1,2% в год.

Анализ базы данных *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), регистрирующей побочные реакции лекарственных средств с 1968 г. (<http://www.who-umc.org>), позволил выявить существенный рост количества лекарственных поражений печени начиная с 1990-х годов [5]. Наиболее частыми причинами летальных исходов у этих пациентов были прием ацетаминофена (парацетамол), средств, применяемых в лечении ВИЧ-инфекции, троглитазона, антиконвульсантов (вальпроат), анальгетиков, антибиотиков и противоопухолевых средств [5, 25]. Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в странах Европы. Например, в Испании за последнее десятилетие наиболее часто случаи ЛПП ($n=461$) были связаны с приемом амоксициллина/клавуланата, бентазепамы, аторвастатина и каптоприла [3]. Согласно другим исследованиям, ЛПП возникали вследствие антиретровирусной терапии, применения ацетаминофена, антибиотиков, гиплипидемических средств и антиконвульсантов [11, 14, 15, 28]. Особого внимания заслуживает существенный за последнее десятилетие рост, преимущественно в странах Азии, количества лекарственных поражений печени в результате приема средств для похудения и препаратов нетрадиционной медицины [29].

Помимо базы данных ВОЗ, регистрация ЛПП проводится во многих странах мира. Так, в

США с 2003 г. учет токсичности лекарственных препаратов осуществляет FDA (Food and Drug Administration), случаи ЛПП фиксирует специально созданная база данных (Drug Induced Liver Injury Network). Аналогичная база данных существует в Испании и других странах Европы. В России за последние годы также проводится подобная регистрация.

Таким образом, актуальность проблемы лекарственных поражений печени определяют следующие факторы.

1. Известно более тысячи лекарственных средств, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием, а с учетом ежегодного пополнения фармацевтического рынка этот список продолжает расти. Очевидно, что запомнить полный перечень этих препаратов сложно, но для повседневной практики важно иметь представление о типах лекарственного поражения печени, механизмах гепатотоксичности и основных группах лекарственных средств, обладающих указанными свойствами.

2. Среди причин фульминантной печеночной недостаточности лекарства занимают первое место во многих странах мира, в том числе в США и Великобритании, где эта цифра достигает 30–50% (за счет применения парацетамола как средства суицида) [21]. На рис. 1 представлены причины 1321 случая фульминантной печеночной недостаточности, зарегистрированного в США в 2009 г.: у 46% пациентов она была вызвана приемом только парацетамола, у 12% — лекарственных средств из разных фармакологических групп [20]. Приведенные данные наглядно свидетельствуют о том, что лекарственные поражения печени существенно чаще выступают в качестве причин ФПН в сравнении с другими факторами. Аналогичный показатель во Франции составляет 10–15%, в России (по данным Московского городского центра трансплантации печени НИИ им. Н.В. Склифосовского) — 11,1% [1]. Помимо этого обращает внимание высокая летальность среди рассматриваемой категории пациентов (75–90%) [27].

3. Третий фактор — необходимость ранней диагностики ЛПП, так как они могут протекать под маской всех возможных острых или хронических заболеваний печени, в том числе сосудистых поражений и различных новообразований. Ранняя диагностика и лечение снижают риск прогрессирования заболевания в случае своевременной отмены препарата.

Для понимания механизмов лекарственного поражения печени необходимо иметь представление о путях метаболизма лекарственных препаратов (рис. 2). Большинство лекарств проникают вследствие диффузии из синусоидов через клеточную мембрану гепатоцитов. После связывания со специфическими внутриклеточными белками происходит перенос в эндоплазматический ретикулум,

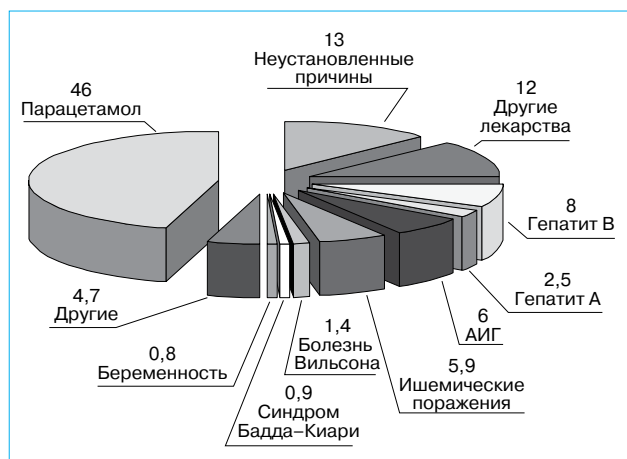


Рис. 1. Причины случаев фульминантной печеночной недостаточности, зарегистрированных в США в 2009 г., % [31]

где протекают основные процессы метаболизма, т. е. биотрансформации.

Первая фаза биотрансформации включает опосредованные (преимущественно цитохромами P450) реакции окисления и гидроксилирования, которые приводят к образованию активных промежуточных метаболитов. Некоторые из них обладают гепатотоксическими свойствами.

Во *второй фазе* биотрансформации происходит конъюгация метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкуроном с образованием нетоксичных гидрофильных соединений, которые затем выводятся в кровь или желчь. Активный транспорт метаболитов осуществляется на билиарном полюсе гепатоцита с потреблением энергии и

зависит от степени насыщения транспортируемым веществом.

Кроме нетоксичных гидрофильных соединений возможно также образование токсичных метаболитов, химически нестабильных соединений, обладающих прямым токсическим действием посредством расщепления связей между белками, повреждения микрофиламентов, что приводит к нарушению внутриклеточного транспорта и деления клетки, фрагментации ДНК путем активации каспаз, главным образом по внутреннему пути и как результат апоптозу клетки [2, 12, 32].

Классический пример образования токсического продукта метаболизма в первой фазе биотрансформации – синтез N-ацетил-парабензохинонимина из парацетамола при участии цитохрома P450 2E1. В основе механизма токсического воздействия данного метаболита лежит истощение запасов внутриклеточного глутатиона и нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях. Учитывая повышенную активность цитохрома P450 2E1 у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, применение парацетамола даже в терапевтических дозах может повлечь за собой лекарственное поражение печени за счет ускоренного метаболизма препарата [2].

Помимо прямого токсического действия возможны другие механизмы лекарственного повреждения печени (рис. 3, А). Из-за расстройства внутриклеточного гомеостаза кальция происходит нарушение сборки фибрилл актина на поверхности гепатоцита, что сопровождается образованием пузырьков воздуха в клеточной мембране, нарушением ее целостности и последующим лизисом

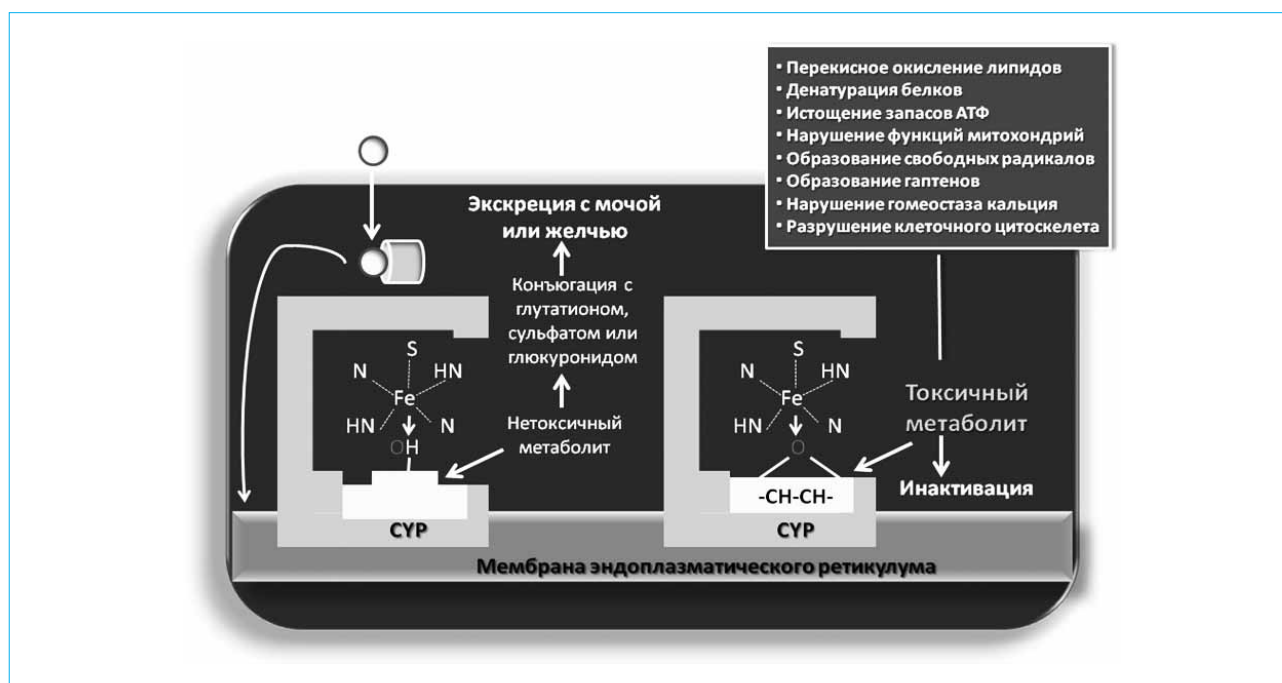


Рис. 2. Механизмы биотрансформации лекарственных средств [4]

клетки (В). При холестатическом лекарственном поражении печени разрыв актиновых филаментов, расположенных в непосредственной близости от желчных каналькул, расстройство функций транспортных помп, в частности протеина мультилекарственной резистентности, приводят к нарушению экскреции билирубина и других органических соединений с желчью (С). Токсичные метаболиты, образующиеся при участии ферментов системы цитохрома Р450, обладают способностью к миграции на клеточную поверхность гепатоцита (D), где могут выступать в качестве антигенных мишеней для Т-лимфоцитов (Е). Активация апоптоза с помощью рецептора фактора некроза опухоли α (ФНО- α) или Fas может запускать каскад внутриклеточных каспаз, что приводит к программированной смерти клетки (F). Некоторые лекарственные препараты могут нарушать функции митохондрий посредством блокады ферментов дыхательной цепи и снижения продукции аденозинтрифосфата. Изменение метаболизма *свободных жирных кислот* (СЖК) и недостаток аэробного окисления приводят к накоплению лактата и свободных радикалов, повреждающих митохондриальную ДНК [32].

Выделяют два типа неблагоприятных побочных реакций лекарств. Первый тип (**тип А**) представ-

ляют дозозависимые, предсказуемые реакции, возникающие в результате прямого повреждающего действия поступившего вещества и характеризующиеся отчетливой зависимостью от его дозы и экспозиции. Типичный пример — отравление суррогатами алкоголя или парацетамолом при применении последнего в дозах, значительно превышающих терапевтические (более 10 г в сутки) [2, 10, 26].

Большинство случаев лекарственных поражений печени принадлежит ко второму типу реакций — дозозависимых, непредсказуемых (**тип В**). Такие реакции развиваются по механизму идиосинкразии, т. е. вследствие врожденных дефектов биохимических и ферментных систем организма, приводящих к нарушению метаболизма лекарств (метаболическая идиосинкразия), или по механизму гиперчувствительности (иммунологическая идиосинкразия). В пользу идиосинкразии свидетельствует развитие лекарственной реакции после первой экспозиции вещества. Непредсказуемые реакции могут проявляться в период от 1–8 нед до 12 мес от начала приема препарата. Средняя продолжительность латентного периода (от 1 до 8 нед) характерна для реакций гиперчувствительности, но также может встречаться и при метаболической идиосинкразии. Реакции гиперчувствительности ассоциируются с

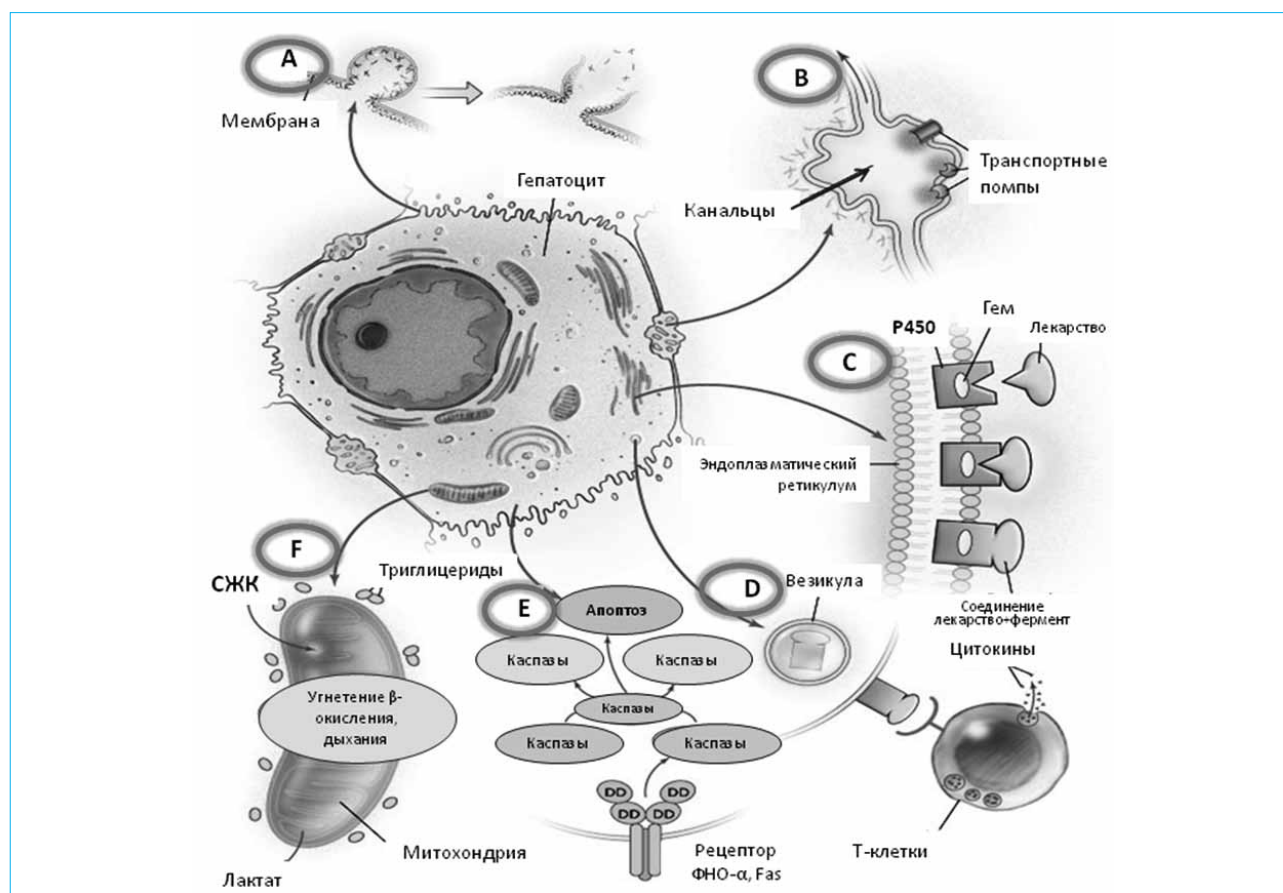


Рис. 3. Механизмы действия токсичных метаболитов [32]

желтухой, сыпью и эозинофилией. Типичные примеры — холестатическое поражение печени и хронический лекарственный гепатит в результате применения амоксициллин/клавулановой кислоты. Реакции с продолжительным латентным периодом (до 1 года) отличает отсутствие признаков гиперчувствительности и улучшения состояния после отмены препарата. Необходимо помнить, что один и тот же препарат, например диклофенак, может вызывать как аллергические, так и неаллергические реакции [2, 10, 26].

Морфологическим выражением лекарственных поражений печени могут выступать некроз, стеатоз, холестаз и опухолевый рост. Для реакций типа А, т. е. для реакций прямой токсичности, характерно развитие некроза, стеатоза и холестаза. Реакции типа В, протекающие по механизму идиосинкразии, сопровождаются развитием холестаза и некроза. Однако нередко не удается выделить какой-либо один механизм повреждения, так как чаще встречаются комбинированные формы ЛПП [2, 9, 23, 25].

Классификация лекарственных поражений печени

Существует несколько классификаций ЛПП. В повседневной клинической практике наиболее удобна классификация, предложенная в 1993 г. CIOMS (Councils for International Organizations of Medical Sciences), в основе которой заложен принцип оценки активности биохимических показателей сыворотки крови: *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и билирубина. На основании полученных результатов выделяют три типа лекарственных поражений печени: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное [4, 9]. **Гепатоцеллюлярное** характеризуется повышением активности АлАТ более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (N) или соотношением $\text{АлАТ}/\text{ЩФ} > 5$. Данную форму отличает более тяжелая степень поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами. При сочетании гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией характерны тяжелое повреждение печени и высокая смертность (0,7–1,3 на 100 тыс. пациентов). Для **холестатического** лекарственного поражения печени типично повышение активности ЩФ более 2N или соотношение $\text{АлАТ}/\text{ЩФ} < 2$. Для **смешанного типа** свойственно повышение активности $\text{АлАТ} > 2N$ и соотношение $2 < \text{АлАТ}/\text{ЩФ} < 5$. У пациентов с холестатическим или смешанным типами ЛПП чаще встречается хроническое течение заболевания, с гепатоцеллюлярным вариантом — острое течение.

В основе классификации, предложенной в 2007 г. Dominique Pessayre and Dominique Larrey, лежит характер гистологических изменений в

печени (табл. 1), так как ее авторы рассматривают пункционную биопсию в качестве «золотого» стандарта диагностики, позволяющего наиболее точно определить степень выраженности и особенности морфологических изменений в печени при ЛПП [26].

Согласно данной классификации, наиболее часто встречающаяся форма ЛПП — острый гепатит. Гистологически в печени определяется воспалительный инфильтрат из мононуклеарных клеток, который может содержать также нейтрофилы, эозинофилы и нередко гранулемы. Воспаление обнаруживают в портальных трактах, часто в дольках. Сочетание воспалительной инфильтрации с некрозом гепатоцитов свидетельствует о цитолитическом гепатите, с холестазом — о холестатическом гепатите, с некрозом и холестазом — о смешанном варианте. При некоторых формах холестатического гепатита возможно повреждение мелких желчных протоков (холангиолит) и междольковых желчных протоков (холангит). Важно помнить, что один и тот же препарат обладает способностью вызывать разные клинические варианты лекарственного поражения печени.

При следующей форме лекарственного поражения — изолированном холестазе — в печени гистологически обнаруживают только признаки внутрипеченочного холестаза в отсутствие некроза и воспалительной инфильтрации. Данная форма чаще встречается у женщин, принимающих оральные контрацептивы. Клиническое течение сопровождается кожным зудом и/или желтухой и может напоминать проявления первичного билиарного цирроза печени.

Третья форма — накопление липидов в гепатоцитах (триглицеридов при стеатозе или триглицеридов и фосфолипидов при стеатозе и фосфолипидозе). В зависимости от размера и количества жировых капель различают:

- **макроевезикулярный стеатоз**, при котором в гепатоцитах единичные крупные липидные вакуоли оттесняют ядро клетки к периферии;
- **микроевезикулярный стеатоз**, характеризующийся накоплением в гепатоцитах множественных мелких липидных вакуолей, напоминающих пену;
- при **фосфолипидозе** отмечается накопление фосфолипидов внутри лизосом, что приводит к увеличению размеров последних;
- при **стеатогепатите**, представляющем собой сочетание стеатоза, некроза и воспалительной инфильтрации, возможно обнаружение телец Мэллори и фиброза;
- липидоз звездчатых клеток печени встречается у пациентов, в течение длительного времени принимающих высокие дозы витамина А; морфологически он выражается в виде гиперплазии звездчатых клеток печени в сочетании с перисинусоидальным фиброзом.

Таблица 1

Классификация лекарственных поражений печени
по Dominique Pessayre and Dominique Larrey, 2007 [26]

Классификация	Гистологические изменения	Лекарственное средство
<i>Острый гепатит</i>		
Цитолитический гепатит	Лобулярный некроз гепатоцитов + дольковое и портальное воспаление	Парацетамол, сульфонамиды, дигидрализин, тиениловая кислота, изониазид, индометацин
Холестатический гепатит	Холестаз + портальное воспаление	Амоксициллин-клавулановая кислота, амитриптилин, хлопромазин, азатиоприн, сулиндак, диазепам, эстрогены
Холестатический гепатит + холангит	Холестаз + портальное воспаление + поражение внутрипеченочных желчных протоков	Хлопропамид, сулиндак, метимазол, фенилбутазон, диклоксациллин
Смешанный гепатит	Некроз + холестаз + лобулярное и портальное воспаление	Макролиды, диклофенак, напроксен, сулиндак
Гранулематозный гепатит	Гранулематозное воспаление	Аллопуринол, амиодарон, аспирин, изониазид, кетоконазол, сульфаниламиды, хинидин
Изолированный холестаз	Холестаз в отсутствие иных изменений в печени	Оральные контрацептивы, анаболические-андрогенные стероиды, циклоспорин А
<i>Накопление липидов</i>		
Макровезикулярный стеатоз	Единичные крупные липидные вакуоли	Глюкокортикоиды, метотрексат
Микровезикулярный стеатоз	Множественные мелкие липидные вакуоли	Амиодарон, аспирин, ибупрофен, глюкокортикоиды, тетрациклин
Фосфолипидоз	Увеличенные лизосомы, заполненные фосфолипидами	Амиодарон, нифедипин, дилтиазем
Стеатогепатит	Стеатоз, некроз, воспалительный инфильтрат, тельца Мэллори, фиброз	Амиодарон, дилтиазем, глюкокортикоиды, нифедипин
Липидоз звездчатых клеток печени	Гиперплазия клеток, содержащих витамин А (звездчатых клеток печени) + перисинусоидальный фиброз	Витамин А
<i>Хронические поражения печени</i>		
Хронический гепатит	Перипортальный некроз + портальное воспаление + фиброз портальных трактов	Диклофенак, метилдофа, изониазид, нитрофурантоин, папаверин
Цирроз печени	Нарушение архитектоники печени + тяжелый фиброз + узлы регенерации	Изониазид, метотрексат, метилдофа, ипрониазид, папаверин
Синдром исчезающих желчных протоков	Разреженность внутрипеченочных желчных протоков	Аминазин, галоперидол, амоксициллин-клавулановая кислота, росиглитазон, триметоприм-сульфаметоксазол
Склерозирующий холангит	Стриктуры крупных желчных протоков	Флоксуридин
<i>Сосудистые поражения печени</i>		
Поражение воротной вены	Тромбоз воротной вены	Оральные контрацептивы
Поражение печеночной артерии	Гиперплазия интимы или ангиит	Оральные контрацептивы
Пелиоз	Хаотично расположенные полости, заполненные кровью	Анаболические -андрогенные стероиды, азатиоприн, оральные контрацептивы
Веноокклюзионная болезнь	Нетромботическая обструкция центральных вен	Азатиоприн, циклофосфамид, даунорубин, винкристин, 6-меркаптопурин
Синдром Бадда—Киари	Тромбоз крупных подпеченочных вен	Оральные контрацептивы, дакарбазин

Продолжение табл. 1.

Узловая гиперплазия печени	Узлы без формирования фиброза	Азатиоприн, эстрогены, оральные контрацептивы, кортикостероиды
<i>Опухолевые поражения печени</i>		
Гепатоцеллюлярная аденома	Доброкачественная опухоль без рубца в центре	Анаболические-андрогенные стероиды, оральные контрацептивы
Фокальная узловая гиперплазия	Доброкачественная опухоль с рубцом в центре	Анаболические-андрогенные стероиды, оральные контрацептивы
Гепатоцеллюлярная карцинома	Злокачественная опухоль из паренхиматозных клеток	Анаболические-андрогенные стероиды, азатиоприн, оральные контрацептивы
Ангиосаркома	Злокачественная опухоль из эндотелиальных клеток	Анаболические-андрогенные стероиды, торотраст

Хронические ЛПП объединяют хронический гепатит, цирроз печени, синдром исчезающих желчных протоков и склерозирующий холангит.

Термин «хронический лекарственный гепатит» указывает на формирование фиброза печени и не подразумевает длительность патологического процесса (как, например, 6 мес и более при хроническом вирусном гепатите). Морфологически данная форма характеризуется сочетанием перипортального некроза, портального воспаления и фиброза портальных трактов.

При циррозе выявляют признаки нарушения архитектоники печени, тяжелый фиброз и узлы регенерации гепатоцитов.

Синдром исчезающих желчных протоков развивается в результате исчезновения внутридольковых желчных протоков, что приводит к их разреженности, возможно также обнаружение полиморфной воспалительной инфильтрации и пролиферации желчных протоков. При длительном течении заболевания существует вероятность вторичного билиарного цирроза печени.

Для склерозирующего холангита свойственно формирование стриктур во внутри- и внепеченочных желчных протоках.

Другая большая группа ЛПП объединяет следующие сосудистые поражения: тромбоз воротной вены, пелиоз (образование полостей в печени, заполненных кровью), веноокклюзионную болезнь, патологию печеночной артерии, синдром Бадда—Киари и узловую гиперплазию печени. Последняя представляет собой узлы гиперплазии гепатоцитов без фиброза и отнесена к категории сосудистых поражений, так как по современным представлениям в основе ее формирования лежит неоднородность васкуляризации различных зон печени. Основными причинами сосудистых катастроф выступают оральные контрацептивы, анаболические-андрогенные стероиды и глюкокортикоиды, цитостатики и противоопухолевые препараты.

Последнюю группу составляют опухолевые лекарственные поражения печени. Причинами их наиболее часто выступают половые гормоны —

оральные контрацептивы и анаболические-андрогенные стероиды.

Гепатоцеллюлярная аденома — доброкачественная опухоль — состоит из почти неизменных слоев гепатоцитов, не содержит портальных трактов, центральных вен и желчных протоков, не имеет центрально расположенного рубца. Фокальная узловая гиперплазия — доброкачественная опухоль, состоящая из неизменных гепатоцитов и клеток Купфера — имеет центрально расположенный звездчатый рубец, содержащий артерию. Гепатоцеллюлярная карцинома и ангиосаркома — злокачественные новообразования печени, произрастающие из гепатоцитов и клеток эндотелия синусоидов соответственно.

Диагностика лекарственных поражений печени

Своевременное распознавание лекарственных поражений печени представляет неотъемлемую часть повседневной практики клинициста. Первый этап диагностики — тщательный сбор лекарственного анамнеза, в том числе приема *биологически активных добавок* (БАД) и/или средств нетрадиционной медицины, средств для похудения. Необходимо уточнить весь перечень принимаемых пациентом медикаментов в хронологическом порядке. Нередко больные пожилого возраста, а также лица, в течение длительного времени получающие последовательно несколько препаратов, затрудняются назвать все лекарственные назначения. В таких случаях дополнительную информацию можно получить из медицинской документации. Многие пациенты не придают значения применению БАД, препаратов на основе трав, контрацептивов, психотропных средств, которые также могут служить причиной развития ЛПП.

После уточнения перечня принимавшихся лекарственных средств необходимо сопоставить с ним динамику состояния пациента и лабораторных изменений. Наибольшего внимания заслуживают те препараты, которые принимались в течение последних нескольких месяцев [2, 25,

Таблица 2

Обследования при подозрении на лекарственное поражение печени [3]

Тесты	Необходимо
Клинический анализ крови	• Оценить тип повреждения печени — гепатоцеллюлярный, холестатический, смешанный • Исключить другие причины: аутоиммунный гепатит (например, эозинофилия, смешанный тип повреждения печени без признаков поражения билиарного дерева по данным методов визуализации, $\uparrow$ IgG >2 г/дл), вирусы гепатита (маркёры вирусов гепатита могут быть ложно негативными, особенно в ранней стадии инфицирования). Несмотря на в целом невысокую частоту CMV и EBV у пациентов молодого возраста, необходимо исключать инфицирование данными вирусами • Определить тяжесть поражения. Признаки: выраженный лейкоцитоз или лейкопения, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, снижение уровня холинэстеразы или холестерина, уменьшение соотношения прямой билирубин/общий билирубин ($<0,67$), удлинение PT-INR (протромбиновое время-МНО)
Биохимические показатели крови: АсАТ, АлАТ, лактатдегидрогеназа, гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, альбумин, холинэстераза, общий холестерин	
Коагуляционные тесты: протромбиновое время-МНО	
Серологические тесты: иммуноглобулины: IgA, IgM, IgG аутоантитела — антинуклеарные (ANA), антимитохондриальные (AMA или M2)	
Вирусные маркёры: <i>IgM anti-HAV</i> <i>HBsAg, IgM-HBc</i> , IgG-anti-HBc, HBV-DNA <i>HCV-Ab</i> , HCV-RNA HDV-Ab, HDV-RNA HEV-Ab, HEV-RNA IgM-EBV IgM-CMV	
Методы визуализации: <i>УЗИ органов брюшной полости</i>	

Примечание. Жирным курсивом выделены обследования, которые рекомендуется выполнять в первую очередь.

26]. Следует оценить потенциальное влияние и других препаратов из указанного списка, в том числе тех из них, которые были отменены до начала манифестации заболевания печени. Нельзя недооценивать роль «новых» препаратов, недавно поступивших на фармацевтический рынок, гепатотоксические эффекты которых могут быть еще не известны и не указываться в инструкции к препарату. При сборе анамнеза обращают внимание на побочные реакции на данный препарат или его аналоги (ятрогенный фактор) в прошлом [25, 26].

Следующий этап диагностики — исключение других возможных причин поражения печени (табл. 2): 1) вирусный гепатит (А, В, С, Е, EBV, CMV, *herpes virus-6*, парвовирус В19); 2) холестатические заболевания печени; 3) алкогольная болезнь печени; 4) неалкогольная жировая болезнь печени; 5) аутоиммунный гепатит; 6) врожденные метаболические заболевания печени (гемохроматоз, дефицит альфа-1 антитрипсина, болезнь Вильсона) [2, 25, 26].

Выявление факторов риска развития ЛПП также играет важную роль в диагностике лекарственных поражений печени.

Возраст. По данным статистики, с возрастом отмечается рост частоты лекарственного поражения печени — от единичных случаев в первые два десятилетия жизни до 45 на 1 млн населения на восьмом десятке жизни [26]. Так, в клинических исследованиях установлено, что у взрослых возраст в наибольшей степени влияет на развитие гепатотоксического эффекта амоксициллина/кла-

вуланата, что может быть обусловлено замедлением элиминации препарата у пациентов старшего возраста [17]. У детей лекарственные поражения печени практически не встречаются — исключение составляют препараты, вмешивающиеся в функции митохондрий (вальпроевая кислота) [18]. Замечена также зависимость между тяжестью лекарственных реакций и возрастом. Прежде всего это связано с полиморбидностью и соответственно с большим количеством назначений у лиц старшего возраста [18].

Пол. В ретроспективных исследованиях более половины среди пациентов, которым выполнена трансплантация печени по поводу острой печеночной недостаточности в результате приема лекарственных препаратов, были женщины [22]. Однако, по данным М.А. Shapiro и J.Н. Lewis, применявшим для анализа больных шкалу CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), возраст старше 55 лет, женский пол и прием алкоголя не были специфичны для лекарственных поражений печени [24]. По сообщениям разных авторов, женщины в большей степени подвержены риску ЛПП при приеме α -метилдофы, нитрофурантоина, эритромицина, а мужчины — азатиоприна [26].

Сопутствующие заболевания. Лекарственные поражения печени при применении туберкулостатических препаратов в 5 раз чаще встречаются у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, в 4 раза чаще — у ВИЧ-инфицированных и в 14

Таблица 3

Шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations
of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

Исследуемые показатели	Тип повреждения печени				Баллы
	гепатоцеллюлярный		холестатический/смешанный		
Начало проявлений	Первичный прием	Повторный прием	Первичный прием	Повторный прием	—
Временной интервал от начала приема препарата до начала реакции	От 5 до 90 дней	От 1 до 15 дней	От 5 до 90 дней	От 1 до 90 дней	+2
	<5 или >90 дней	>15 дней	<5 или >90 дней	>90 дней	+1
	≤15 дней	≤15 дней	≤30 дней	≤30 дней	+1
Длительность интервала от момента отмены препарата до начала реакции					
Факторы риска	Алкоголь		Алкоголь или беременность		+1
	Возраст ≥55 лет		Возраст ≥55 лет		+1
Течение	Улучшение >50% на 8-е сутки		—		+3
	Улучшение >50% на 30-е сутки		Улучшение >50% через 180 дней		+2
	—		Улучшение <50% через 180 дней		+1
	Отсутствие информации или отсутствие улучшения		Отсутствие информации или отсутствие улучшения		+0
	Ухудшение или улучшение <50% на 30-е сутки		—		—1
Сопутствующая терапия:					
• Время начала несовместимости препаратов					+0
• Время начала совместимости, но с неизвестной реакцией					—1
• Время начала совместимости, но с известной реакцией					—2
• Роль в данном случае доказана					—3
• Отсутствие информации либо информация недоступна					+0
Исключение причин, не связанных с приемом лекарственного препарата:					
• Исключены					+2
• «Возможны» или «не исследованы»					—2 до +1
• Вероятны					—3
Информация о гепатотоксичности препарата:					
• Реакция не известна					+0
• Реакция опубликована, но не обозначена в инструкции					+1
• Реакция указана в инструкции к препарату					+2
Ответ на повторное назначение препарата:					
• Положительный					+3
• Совместимый					+1
• Отрицательный					—2
• Не известен или не интерпретирован					+0
• Или плазменная концентрация препарата определяется как токсичная					+3
• Или результат лабораторных тестов, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью и предсказательной значимостью:					
— положительный					+3
— негативный					—3
— не интерпретируется или не доступен					+0
Подсчет баллов					
• 0 или менее — взаимосвязь с препаратом исключена					
• 1–2 — маловероятна					
• 3–5 — возможна					
• 6–8 — вероятна					
• >8 — вероятность высокая					

раз — у лиц с HCV- и ВИЧ коинфекцией [2, 16]. Больные, инфицированные вирусом гепатита В или цитомегаловирусом, имеют повышенный риск ЛПП при приеме азатиоприна [26]. Почечная недостаточность может быть фактором риска гепатотоксичности некоторых лекарственных препаратов. Так, известны фатальные случаи микро-везикулярного стеатоза у женщин с почечной недостаточностью на фоне приема тетрациклина [19]. Ожирение и стеатогепатит у пациентов, страдающих сахарным диабетом, могут способствовать развитию ЛПП вследствие нарушения функций митохондрий. Цирроз печени, как показали исследования, не относится к числу факторов риска ЛПП. Вместе с тем присоединение лекарственного поражения печени у таких пациентов может существенно ухудшать жизненный прогноз [4, 8, 26].

Алкоголь. Роль алкоголя в патогенезе лекарственных поражений печени остается недостаточно изученной. Тем не менее, употребление алкоголя учитывается в шкале RUCAM. Комбинированное воздействие ацетаминофена и алкоголя повышает вероятность тяжелой токсической реакции [2, 26].

К числу факторов риска относят также беременность и генетические особенности пациента, такие как полиморфизм цитохрома P450 или дефицит N-ацетилтрансфераз [2, 13, 26].

О значимости факторов риска в диагностике свидетельствует их включение в шкалы, предлагаемые при подозрении на лекарственное поражение печени. Например, наиболее часто применяемая шкала CIOMS/RUCAM, предложенная в начале 1990-х годов исследователями из Франции G. Danan и C. Benichou исключительно для диагностики лекарственных поражений печени, включает следующие критерии: временной интервал от начала приема или отмены препарата до начала проявлений ЛПП, факторы риска, динамику состояния пациента после отмены препарата, факторы риска, прием других лекарственных средств, исключение иных этиологических факторов повреждения печени, вероятность лекарственной реакции с учетом указаний в инструкции к препарату и ответ на повторное назначение (табл. 3) [9]. Принцип применения таблицы заключается в суммировании баллов по указанным выше критериям.

Существуют и другие диагностические шкалы, такие как NADRRPS (Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale) и M&V (Maria and Victorino), однако по своей чувствительности и специфичности они уступают шкале CIOMS/RUCAM. В Японии с 2004 г. применяется модификация шкалы CIOMS/RUCAM, включающая тест стимуляции лимфоцитов с использованием «подозреваемого» препарата [25, 30]. Это позволило повысить чувствительность последней с 77,8 до 93,8%, но, несмотря на очевидные преимущества, данный тест не исследован за пределами страны.

Некоторые авторы [7, 25] для ранней диагностики рекомендуют применять следующие критерии, указывающие на лекарственный характер повреждения печени: 1) начало приема нового препарата за 3 мес до появления признаков поражения печени; 2) кожные высыпания и/или эозинофилия; 3) смешанный тип повреждения (гепатоцеллюлярный + холестатический); 4) холестаз в отсутствие изменений билиарного дерева по данным методов визуализации; 5) острый или хронический гепатит в отсутствие спектра аутоантител и гипергаммаглобулинемии.

Трудности диагностики лекарственных поражений печени и интерпретации результатов, полученных с помощью диагностических шкал, обусловлены приемом пациентом одновременно нескольких препаратов, а также сопутствующими заболеваниями, которые могут протекать с изменениями биохимических тестов крови. Вместе с тем отсутствие стандартных критериев диагностики лекарственных поражений печени диктует необходимость комплексной оценки — тщательный сбор анамнеза, анализ клинических данных и применение диагностических шкал, предпочтительно шкалы CIOMS/RUCAM.

Заключение

Таким образом, лекарственные поражения занимают значительное место в большом спектре заболеваний печени. Своевременная диагностика этих поражений позволяет исключить прием соответствующих препаратов и провести при необходимости лечение. Вопросы лечения будут отражены во второй части этой статьи.

Список литературы

1. Андрейцева ОИ, Журавель СВ, и др. Ведение пациентов в Листе ожидания трансплантации печени (потенциальных реципиентов). Consil Medic. 2007; Прил 2:66–70.
1. Andreytseva O.I., Zhuravel S.V., et al. Patient management in the waiting list for liver transplantation (potential recipients). Consil Medic. 2007; Suppl 2:66–70.
2. Ивашкин ВТ. Болезни печени и желчевыводящих путей. М., 2005:217–23.
2. Ivashkin V.T. Liver disease and biliary tracts. M., 2005: 217–23.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005; 129:512–21.
4. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990; 11:272–6.
5. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. Dig Liver Dis. 2006; 38:33–8.

6. *Blei AT, Larsen FS*. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol*. 1999; 31:771–6.
7. *Chitturi S, Farrell GC*. Drug-induced liver disease. In: *Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC*, eds. *Schiff's diseases of the liver*. 9th ed. Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1059–127.
8. *Clemmesen JO, Kondrup J, Ott P*. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. *Gastroenterology*. 2000; 118:1131–9.
9. *Danan G, Benichou C*. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46:1323–30.
10. *Davies D*. Textbook of adverse drug reactions. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press, 1985:18–45.
11. *De Valle MB, Klinteberg AV, Alem N*, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital outpatient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24:1187–95.
12. *Guengerich FP*. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol*. 2001; 14:611.
13. *Huang YS, Chern HD, Su WJ*, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 2003; 37:924–30.
14. *Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR*. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 19:15–20.
15. *Jinjuvadia K, Kwan W, Fontana RJ*. Searching for a needle in a haystack: use of ICD-9-CM codes in drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:2437–43.
16. *Lee BH, Koh WJ, Choi MS*, et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*. 2005; 127:1304–11.
17. *Lucena MI, Andrade RJ, Fernández MC*, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology*. 2006; 44:850–6.
18. *Maddrey WC*. Drug-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39:83–9.
19. *Navasa M, Garcia-Pagan JC, Bosch J*, et al. Portal hypertension in acute liver failure. *Gut*. 1992; 33, 965–8.
20. *Polson J, Lee WM*. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005; 41:1179–97.
21. *Riordan SM, Williams R*. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2003; 23, 203–15.
22. *Russo MW, Galanko JA, Shrestha R*, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl*. 2004; 10:1018–23.
23. *Scheuer PJ, Lefkowitz JH*. Drug and toxins. In: *Scheuer PJ, Lefkowitz JH*, eds. *Liver biopsy interpretation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:125–44.
24. *Shapiro MA, Lewis JH*. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis*. 2007; 11:477–505.
25. *Tajiri K, Shimizu Y*. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (44):6774–85.
26. Textbook of Hepatology, From Basic Science to Clinical Practice. Third edition, sections 1–10 and index. Chapter 14.1. Drug-induced liver injury. Dominique Pessayre and Dominique Larrey:1211–77.
27. *Vaquero J, Polson J, Chung C*, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*. 2003; 125, 755–64.
28. *Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N*. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:558–62; quiz 693.
29. *Wai CT, Tan BH, Chan CL*, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int*. 2007; 27:465–74.
30. *Watanabe M, Shibuya A*. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales. *Hepatol Res*. 2004; 30:148–54.
31. *William M, Lee MD*. Acetaminophen-Related Acute Liver Failure: ALFSG Update 2010. Acetaminophen Scientific Meeting, 2010 November 10.
32. *William M, Lee MD*. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003; 349:474–85.

УДК 616.36(063)(470.311-25)

Заболевания печени

(Обзор материалов Семнадцатой Российской
Гастроэнтерологической Недели, 10–12 октября 2011 г., Москва)

И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, Е.А. Маевская

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»
Минздравсоцразвития России

Liver diseases

(Review of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week proceedings,
October, 10–12, 2011, Moscow)

I.V. Mayev, A.N. Kazyulin, Yu.A. Kucheryavy, Ye.A. Mayevskaya

Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed
institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry»
Ministry of Health and Social Development of Russia

Цель обзора. Проанализировать материалы Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели (10–12 октября 2011 г., Москва), опубликованные в разделе «Печень» (Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल. – 2011. – Т. 21, № 5. – Прил. 38).

Основные положения. Проведен анализ 149 тезисов, принятых к печати в качестве материалов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели. Большая часть работ (70,5%) была посвящена изучению этиопатогенеза, особенностям клинической картины, диагностике и лечению острого и хронического вирусного гепатита (2542 включенных пациента), цирроза печени (1338), неалкогольной жировой болезни печени (1145), токсическим поражениям печени (834), что указывает на медицинское и социальное значение данных патологий. Статистический анализ, позволяющий сделать какие-либо выводы о проведенной работе, демонстрируемой тезисом, приведен всего в 44 абстрактах из 149, представленных в рубрике «Печень» (29,5%). Прочие работы, ряд из которых вызывает большой интерес, к сожалению, пока остаются в рамках описательных исследований и мнений экспертов, что требует улучшения качества присыла-

The aim of review. To analyze proceedings of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week (October, 10–12, 2011, Moscow), published in the «Liver» partition (Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5. – Suppl. 38).

Original positions. Analysis of 149 abstracts accepted for publication as proceedings of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week was carried out. The most of publications (70,5%) has been devoted to etiopathogenesis, features of clinical pattern, diagnostics and treatment of acute and chronic viral hepatitis (2542 patients), liver cirrhoses (1338 patients), non-alcoholic fatty liver disease (1145 patients), toxic liver diseases (834 patients) that indicates medical and social impact of these diseases. Statistical analysis, allowing to make any conclusions on studies represented by the abstract, was contained in 44 abstracts of 149, submitted in the «Liver» section (29,5%). Other publications, some from which are invoked major interest, unfortunately, still remain to be only descriptive researches and experts opinions, that requires improvement quality of the theses presented by authors, first of all by compliance with requirements for publication and presentation of statistical analysis results.

Казюлин Александр Нисонович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России. Контактная информация: aldoci@rambler.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Kazyulin Alexander N. – PhD, professor of Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health and Social Development of Russia. Contact information: aldoci@rambler.ru; 127473, Moscow, str. Delegatskaya, 20/1

емых авторами тезисов, в первую очередь за счет соблюдения требований, предъявляемых к публикации и приведению результатов статистического анализа.

Ключевые слова: болезни печени, диагностика, медикаментозное лечение, хирургическое лечение.

Key words: liver diseases, diagnostics, pharmaceutical treatment, surgical treatment.

Целью настоящего тематического обзора стал анализ тезисов, посвященных заболеваниям печени опубликованных в материалах последней Российской Гастроэнтерологической Недели, традиционно прошедшей в Москве 10–12 октября 2011 г.

Всего в разделе было опубликовано 149 абстрактов. Работ, выполненных в России, было 102, в ближнем зарубежье — 47, представленность абстрактов по странам отражена в табл. 1. Материалы присланы из 40 городов и регионов, доля которых в формировании раздела приведена в табл. 2, причем в нескольких абстрактах опубликованы материалы совместных исследований центров из разных регионов, поэтому анализ проводился по 105 из них. Два исследования были выполнены при поддержке Государственных грантов (1,8% от общего числа). Широкая география присланных абстрактов свидетельствует о высоком авторитете ежегодной Российской Гастроэнтерологической Недели.

Опубликованные материалы можно разделить по тематике на ряд подгрупп (табл. 3), данное деление достаточно условно, так как ряд абстрактов можно отнести к двум и более выделенным темам.

Изучался широкий спектр заболеваний (табл. 4). Преобладали работы (70,5%), посвященные изучению этиопатогенеза, особенностей клинической картины, диагностике и лечению острого и хронического вирусного гепатита (2542 включенных пациента), циррозам печени (1338), неалкогольной жировой болезни печени (1145),

токсическим поражениям печени (834), что указывает на медицинское и социальное значение данных патологий. В числе представленных работ теме вирусных гепатитов были посвящены 1 экспериментальное исследование, 1 обзор литературы, 2 эпидемиологических исследования, последние без указаний на количество наблюдаемых лиц. Проблему гепатотоксичности отражали 1 обзор литературы и 4 экспериментальных исследования.

Статистический анализ, позволяющий сделать какие-либо выводы о проведенной работе, демонстрируемой тезисом, приведен всего в 44 абстрактах из 149, представленных в рубрике «Печень» (29,5%). Прочие тезисы (105; 70,5%) можно классифицировать как описательные работы, наблюдения, обмен опытом и мнения экспертов, имеющие, как известно, самый низкий уровень доказательности [3].

Как видно из табл. 5, более трети работ (52 из 149) было посвящено вопросам лечения заболеваний печени (34,9%). Абстракты, содержащие достоверные статистические данные, приведены только в 19,2% из них, количество пациентов, включенных в исследования со статистическим анализом, было практически аналогичным — 20,3%. Однако необходимо отметить малое количество обследованных больных в работах, посвященных хирургическим методам лечения с наличием доказательств. Наиболее часто были представлены абстракты, содержащие сведения о медикаментозном лечении, причем среди них доля работ с наличием доказательств и указанием количества пролеченных больных была самой значительной.

Названия лекарственных препаратов даны во всех 31 работах, посвященных медикаментозному лечению заболеваний печени. В 5 (16,1%) из них приведены *международные непатентованные названия* (МНН) и коммерческие названия, отмечены суточная доза препарата, кратность введения, длительность курса. Еще в 5 указаны МНН и дозы препарата. Наибольшее число тезисов — 11 (35,5%) — отличалось упоминанием коммерческих названий препаратов без МНН и указания доз. В 10 случаях (32,3%) не сообщалось о дозах, что крайне затрудняло восприятие информации об эффективности лекарственного средства, причем в 5 (16,1%) приводились МНН, в 3 (9,7%) — МНН и коммерческие названия, в 2 (6,5%) — только коммерческие названия.

Таблица 1

Распределение абстрактов, представленных в рубрике «Печень» по странам

Страна	Число абстрактов	% от общего числа
Россия	102	68,4
Украина	17	11,4
Таджикистан	12	8,1
Казахстан	5	3,4
Армения	4	2,7
Узбекистан	4	2,7
Молдавия	3	2,0
Белоруссия	2	1,3
Всего ...	149	100,0

Обзор наиболее интересных исследований

В начале обзора, с учетом анализа представленности тем абстрактов и высокой медицинской и социальной ролью проблемы, считаем необходимым обсудить ряд исследований, касающихся вирусных гепатитов и начать с тезиса,

подготовленного И.В. Шахгильдяном и соавт., посвященного современной эпидемиологической характеристике гепатита С в России [14]. По данным авторов, в настоящее время в РФ на фоне значительного снижения заболеваемости острым гепатитом С отмечается существенный рост хронических форм этой инфекции при одновременном увеличении почти в 3 раза числа лиц с наличием

Таблица 2

Распределение абстрактов, представленных в рубрике «Печень», по городам и регионам России (всего 105 центров)

Город	Количество ссылок	% от общего количества	Город	Количество ссылок	% от общего количества
Москва	20	19,0	Ульяновск	2	1,9
Воронеж	6	5,7	Якутск	2	1,9
Нижний Новгород	5	4,8	Владивосток	1	0,95
Новосибирск	5	4,8	Иркутск	1	0,95
Пятигорск	5	4,8	Кубань	1	0,95
Ижевск	4	4,8	Курск	1	0,95
Санкт-Петербург	4	4,8	Кызыл	1	0,95
Смоленск	4	4,8	Липецк	1	0,95
Кемерово	3	2,9	Московская обл.	1	0,95
Краснодар	3	2,9	Омск	1	0,95
Саратов	3	2,9	Пенза	1	0,95
Саранск	3	2,9	Ростов	1	0,95
Ставрополь	3	2,9	Ростов-на-Дону	1	0,95
Тверь	3	2,9	Самара	1	0,95
Астрахань	2	1,9	Светлые горы	1	0,95
Екатеринбург	2	1,9	Тамбов	1	0,95
Казань	2	1,9	Уфа	1	0,95
Красноярск	2	1,9	Хабаровск	1	0,95
Пермь	2	1,9	Чебоксары	1	0,95
Томск	2	1,9	Челябинск	1	0,95

Таблица 3

Распределение опубликованных абстрактов по условно выделенной тематике

Тематика	Число абстрактов	% от общего числа
1. Экспериментальные данные, патофизиология, патогенез заболеваний печени, механизмы ее поражения при заболеваниях других органов и систем	35	23,7
2. Особенности течения, осложнения заболеваний печени	23	15,4
3. Методы диагностики	30	20,1
4. Эпидемиологические, социологические, экологические исследования	6	4,0
5. Хирургическое лечение, включая эндохирургические и прочие методы	13	8,7
6. Медикаментозное лечение заболеваний печени	31	20,8
7. Немедикаментозное лечение (санаторно-курортное, использование БАД, фитотерапия, изменения образа жизни)	8	5,4
8. Не относящаяся к заболеваниям печени	3	2,0
Всего ...	149	100,0

анти-ВГС в крови. Наиболее поражаемыми возрастными группами среди больных острым гепатитом С были лица 15–19 и 20–29 лет, а хроническим – 20–29 и 30–39 лет.

Установлен отчетливый рост частоты вируса гепатита С генотипа 3а (с 17,0 до 34,6%). Показана низкая активность естественных путей передачи вируса гепатита С. Перинатальное заражение вирусом имелось лишь у 3,5% детей, родив-

шихся у женщин с наличием хронических форм HCV-инфекции. Внутрисемейное распространение отмечено редко. Зарегистрировано частое сочетание гепатита С с ВИЧ-инфекцией, у 22,2% больных хроническим гепатитом С выявлены маркеры гепатита В в крови.

Учитывая значительное увеличение хронической потенции при сочетании гепатитов В и С, обосновано проведение вакцинации против гепатита В

Таблица 4

Распределение опубликованных абстрактов по нозологиям

Тематика	Число абстрактов	% от общего числа
1. Острые и хронические вирусные гепатиты	42	28,2
2. Циррозы печени	22	14,8
3. Неалкогольная жировая болезнь печени	21	14,1
4. Экспериментальные, лекарственные, токсические, радиационные поражения печени	20	13,4
5. Поражения печени при патологиях других органов и систем	10	6,7
6. Опухоли печени	9	6,0
7. Хронические гепатиты	6	4,0
8. Алкогольная болезнь печени	5	3,3
9. Гельминтоз печени и желчевыводящих путей	3	2,0
10. Метаболический синдром, дислипидемия, сахарный диабет	2	1,3
11. Портальный тромбоз, гипертензия	2	1,3
12. Синдром Жильбера	1	0,7
13. Болезнь Вильсона–Коновалова	1	0,7
14. Трансплантация печени (без указания причины)	1	0,7
15. Нарушение трофологического статуса	1	0,7
16. Функциональные нарушения желчевыводящих путей	1	0,7
17. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	1	0,7
18. Беременность	1	0,7
Всего ...	149	100,0

Таблица 5

Анализ абстрактов, относящихся к вопросам лечения заболеваний печени

Тип лечения	Число абстрактов	%*	Количество больных	%**	Число абстрактов с наличием доказательств/%***	Количество больных в исследованиях с наличием доказательств/%****
Хирургическое лечение	13	25,0	1014	35,3	2/15,4	63/6,2
Медикаментозное лечение	31	59,6	1532	53,4	7/22,6	460/30,0
Немедикаментозное лечение	8	15,4	323	11,3	1/12,5	60/17,0
Всего ...	52	100,0	2869	100,0	10/19,2	583/20,3

* % высчитывался от общего числа абстрактов (n=55);

** % высчитывался от общего числа больных, включенных во все 52 исследования, посвященных вопросам лечения болезней печени (n=2869);

*** % высчитывался от числа абстрактов, посвященных конкретному виду лечения (хирургическое, медикаментозное, немедикаментозное);

**** % высчитывался от числа больных, получивших хирургическое, медикаментозное и немедикаментозное лечение.

больных хроническим гепатитом С. Иммунизация против гепатита В 1300 таких больных в Московском городском гепатологическом центре на базе клинической инфекционной больницы № 1 свидетельствует о ее эффективности и безопасности.

В работе О.Ф. Белой и соавт. определялась частота выявления маркера *H. pylori* среди других возбудителей острых кишечных инфекций у больных острыми вирусными гепатитами. Пациенты разделялись на 4 группы: I — с холестазом и присутствием маркера *H. pylori* в копрофильтратах; II — с холестазом без маркера *H. pylori* в копрофильтратах; III — без холестаза с маркером *H. pylori* в кале; IV — без холестаза и без маркера *H. pylori* в кале. В I группе больных в копрофильтратах частота выявления О-антигенов возбудителей острых кишечных инфекций (за исключением О-антигенов *H. pylori*) была достоверно выше, чем в других группах (111%, 47,05%, 48,9% и 43,7% соответственно). Суммарная О-антигенная «нагрузка» также была выше в I группе. Моно-О-антиген *H. pylori* несколько чаще выявлялся в III группе. В составе циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК) сыворотки крови частота присутствия О-антигена *H. pylori* у пациентов с синдромом холестаза была достоверно выше, чем без холестаза. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о значительном «вкладе» *H. pylori* в эндоинтоксикацию у больных острым вирусным гепатитом и неадекватном формировании антигенового ответа к О-антигенам и специфических иммунных комплексов [1]. В абстракте не сообщается о количестве обследованных пациентов, по ряду показателей и результатам корреляционного анализа имеется только упоминание о достоверности различий без указания цифровых значений, что, вероятно, обусловлено лимитом объема тезисов, но мы уверены, что приведенные данные обязательно будут опубликованы в полном объеме.

В исследовании С.Н. Зуевской и соавт. [4] у 40 больных острыми вирусными гепатитами определялось присутствие в составе ЦИК сыворотки крови маркеров VасА (вакуолизирующий токсин) и высокомолекулярных белков (ВМБ) *H. pylori*. Частота выявления в составе ЦИК маркера VасА достигала 49,5%, ВМБ — 72,7% ($p < 0,01$). У больных с холестатическим синдромом VасА обнаруживался в 61,1% случаев против 42,8% у пациентов без холестаза ($p < 0,05$), для ВМБ эти показатели составляли 80,5 и 68,3% соответственно ($p > 0,05$), что в совокупности с ранее полученными данными свидетельствует о том, что у больных острым вирусным гепатитом наблюдаются иммунологические признаки *H. pylori*-инфекции. Полученные результаты подтверждают мнение о широком «спектре» патогенности *H. pylori*, определяющем показания для проведения эрадикационной терапии.

Интерес вызывает работа В.А. Ветошкиной и соавт. [2], целью которой было определение диагностической точности фиброэластометрии у больных хроническим вирусным гепатитом С. Исследование выполнено на представительной группе пациентов — 309 лиц 18–58 лет. Приведены количественные показатели, соответствующие разным стадиям фиброза печени. Авторы сделали вывод, что учитывая хорошую воспроизводимость эластометрии, данный неинвазивный, безопасный и удобный метод может применяться для динамической оценки фиброза после проведения курса противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С. Установлено, что диагностическая ценность метода выше на стадиях F0, F3 и F4. В тексте отсутствует сравнение полученных результатов с данными биопсии печени или маркерами фиброза. Если это обусловлено лимитом объема абстракта, результаты сравнения необходимо опубликовать в полном объеме, если сравнение не проводилось, доказательность работы снижается.

Большое значение для практического здравоохранения имеет работа Л.Ю. Ильченко и соавт. [5], посвященная изучению клинического течения и исходов хронической дельта-инфекции у лиц, проживающих в Республике Тыва — регионе, гиперэндемичном по гепатиту. В исследование было включено 62 пациента с хронической дельта-инфекцией, наблюдавшихся в течение 2 лет. У всех больных имело место суперинфицирование вирусом гепатита D на фоне уже имевшегося хронического гепатита В. Выраженность печеночно-клеточной недостаточности соответствовала классу A по Child–Pugh у 8,1% (5/62) пациентов, классу В–С — у 20,9% (13/62). В течение первого года наблюдения летальность составила 16,1% (10/62). При этом в 9/62 (14,5%) случаях причинами смерти явились осложнения цирроза печени D (печеночная кома, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода). Полученные данные позволили сделать вывод, что хроническая дельта-инфекция в Республике Тыва характеризуется тяжелым течением с высоким уровнем летальности.

Развитие вирусного поражения трансплантированной печени *de novo* у пациентов в посттрансплантационном периоде требует разработки эффективных протоколов проведения противовирусной терапии, что увеличит срок выживания трансплантата печени у данных пациентов. Указанной проблеме и была посвящена работа О.И. Маломуж и соавт. [11]. Проводилось наблюдение за 11 пациентами, перенесшими ортотопическую трансплантацию печени, у которых *de novo* выявлены маркеры активной репликации вирусного гепатита В.

В посттрансплантационном периоде пациенты получали иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероиды + ингибиторы кальциневрина, ингибиторы кальциневрина + микофенолаты) в

минимальных дозах. Противовирусная терапия проводилась аналогами нуклеозидов: энтекавир 0,5 мг/с — 5 больных, ламивудин 100 мг/с — 3 пациента, ламивудин в дозе 3 мг/кг/сут у детей. У 5 больных, получавших энтекавир в дозе 0,5 мг/с, достигнута авиремия через 3 мес от начала лечения, у 2 снизился уровень вирусной нагрузки, у 1 пациентки на фоне отсутствия HBV ДНК отмечена элиминация HBsAg через 3 мес после начала лечения. На фоне приема ламивудина у всех пациентов наблюдалось снижение уровня вирусной нагрузки через 3 мес от начала терапии. Полученные данные позволили сделать заключение о более высокой эффективности энтекавира у данной категории больных.

В настоящее время лечение больных хроническим вирусным гепатитом С с применением интерферона альфа и рибавирина дает возможность достичь устойчивого вирусологического ответа примерно только в 60% случаев. В этом плане актуальной целью работы Л.И. Ткаченко и соавт. [12] явилось выявление возможных предикторов не ответа на противовирусную терапию у больных хроническим гепатитом С. Под наблюдением находились 87 пациентов с 1-м и 3-м генотипами хронического вирусного гепатита С, получавших Пег-ИФН- α в комбинации с рибавирином в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье». Устойчивый вирусологический ответ получен у 51,7% больных с 1-м и у 85,7% — с 3-м генотипом. НОМА индекс в группе пациентов, не ответивших на терапию, составлял $4,13 \pm 1,5$ и достоверно отличался от показателя у лиц с устойчивым вирусологическим ответом ($p < 0,05$). Стадия фиброза по Metavir в группе пациентов с устойчивым вирусологическим ответом составляла $1,6 \pm 0,7$, у «нон-респондеров» $3,17 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). Таким образом, предикторами неэффективности противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом являются такие факторы, как синдром инсулинорезистентности и высокая степень фиброза печени, что определяет лечебную тактику при проведении противовирусной терапии.

Ряд работ посвящен осложнениям и внепеченочным проявлениям *циррозов печени* (ЦП), ухудшающим прогноз данного заболевания и соответственно требующим назначения корректирующих мероприятий. Так, Э.П. Яковенко и соавт. [17], изучавшие состояние слизистой оболочки толстой кишки у 133 больных ЦП, при эндоскопическом исследовании у 27,8% обнаружили признаки *портальной гипертензионной колонопатии* (ПГК), у 16,5% — хронического колита. После проведения эндоскопии и морфологического исследования слизистой оболочки толстой кишки у 42,1% зарегистрированы морфологические признаки ПГК. У 94,6% больных с ПГК, установленной при эндоскопии, дилатация сосудов сочеталась с увеличением толщины стенок против 19,8% в группе

пациентов без ПГК ($p < 0,05$). Полученные данные позволили авторам сделать вывод о преимуществе морфологического метода в диагностике ПГК, отличительным признаком которой при этом исследовании являлись дилатация сосудов в сочетании с увеличением толщины их стенок.

Важными для клиницистов являются работы коллектива авторов из Астрахани, посвященные изменениям состояния правых отделов сердца [7] и нарушениям функции внешнего дыхания [9] при циррозе печени. При эхокардиографическом исследовании у 72 больных отмечено, что изменения правого желудочка при ЦП проявляются формированием его гипертрофии, развитием преимущественно диастолической дисфункции без хронической сердечной недостаточности. Большая выраженность этих изменений наблюдалась при декомпенсированном циррозе. Исследование 161 больного ЦП выявило отчетливую корреляцию степени нарушений портального кровотока и функции внешнего дыхания. Авторы связывают эти изменения с системными нарушениями гемодинамики, расстройствами легочной микроциркуляции, формированием внутрилегочных анастомозов, возникающих при портальной гипертензии, что, безусловно, имеет место. В то же время, на наш взгляд, выявленные эффекты в существенной мере обусловлены гиперволемией малого круга кровообращения за счет порто-пульмонального шунтирования со сбросом крови в систему легочной артерии, генерализованными нарушениями микроциркуляции.

Актуальным вопросом в гепатологии является поражение печени при заболеваниях других органов и систем за счет воздействия лекарственных и токсических веществ. Так, в абстракте И.В. Козловой и соавт. [8] описывалось состояние печени у 50 пациентов с распространенным псориазом в стадии прогрессирования. В 36% случаев диагностирована жировая дистрофия печени, в 54% — хронический неалкогольный стеатогепатит. Установлена прямая взаимосвязь между выраженностью синдрома цитолиза, стадией фиброобразования, активностью воспаления и индексом PASI ($r = 0,622$; $0,557$; $0,613$). Пациенты с хроническим гепатитом получали комплексное лечение, включавшее УДХК в дозе 15 мг/кг. Через 6 мес у них была достигнута клинико-лабораторная ремиссия гепатита. В работе отсутствует описание схемы лечения основного заболевания, между тем ряд препаратов, назначаемых при псориазе, потенциально гепатотоксичны и могут также вызвать вышеуказанные изменения.

В работе Е.В. Максимовой и И.Л. Кляритской [10] было обследовано 88 пациентов с гепатотоксичностью, длительно получавших метотрексат в дозе 10–15 мг/нед. В 1-ю группу вошли 40 больных с сопутствующим *сахарным диабетом* (СД) 2-го типа, во 2-ю группу — 48 пациентов без него.

При цитолитическом варианте гепатотоксичности назначался гептрал 400 мг перорально 3 раза в день, при холестатическом — урсолизин 10 мг/кг массы тела на протяжении 2 мес. В 1-й группе чаще регистрировался цитолитический вариант (80% против 31,3%, $p < 0,05$); минимальная частота встречаемости печеночной энцефалопатии отмечена у 68,8% пациентов против 25%. Стадия фиброза была также выше в 1-й группе (F2 — у 65% против 18,8%, $p < 0,05$). Значение гликемии натощак тесно коррелировало с уровнем АлАТ ($r = 0,837$) и ЩФ ($r = 0,756$). Нормализация биохимических показателей чаще наблюдалась во 2-й группе (67,5% против 87,5%, $p < 0,05$). Сказанное свидетельствует о том, что СД служит фактором риска развития гепатотоксичности, усугубляет ее течение, ухудшает эффективность лечения. По нашему мнению, одной из причин этого является развитие на фоне сахарного диабета неалкогольной жировой болезни печени, усугубляющей гепатотоксичный эффект метотрексата.

В работе А.В. Щербаковой и соавт. [16] приведено наблюдение за 76 больными острым лимфобластным лейкозом, получавшими курсы полихимиотерапии по протоколу ОЛЛ–2005. В ходе проводимого лечения у 24 (31,6%) пациентов зарегистрированы поражения печени: у 17 (70,8%) они возникли в фазу индукции, у 3 (12,5%) — в фазу консолидации, у 1 (4,2%) — в фазу реиндукции, у 3 (12,5%) — в фазу поддерживающей терапии, причем в фазу реиндукции и поддерживающей терапии осложнения развивались на фоне вирусного гепатита. К сожалению, в тексте отсутствует информация о степени гепатотоксичности и тактике ее коррекции. Если подобные данные есть, их публикация будет иметь большое значение для практического здравоохранения.

Как пример коррекции токсического поражения печени можно привести работу А.Е. Шкляева и соавт. [15], наблюдавших 32 пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени на стадии хронического гепатита со слабой или умеренной активностью. Исходно все они жаловались на общую слабость и утомляемость, тупые боли и тяжесть в правом подреберье. Печеночная энцефалопатия наблюдалась у 75,9% больных. Пациенты получали адеметионин внутривенно по 400 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, затем перорально по 400 мг 2 раза в сутки в течение 18–23 дней. У всех наблюдалась положительная динамика клинических симптомов: значительно уменьшились общая слабость и чувство тяжести в правом подреберье, повысился аппетит, улучшился сон, снизились размеры печени, уровень АсАТ — с $116,8 \pm 15,9$ до $70,3 \pm 12,6$ ЕД/л ($p < 0,05$), ГГТП — с $427,4 \pm 159,6$ до $188,1 \pm 38,4$ ЕД/л, отмечена тенденция к нормализации уровня билирубина и ЩФ, содержание альбумина увеличилось с $41,5 \pm 1,5$ до $45,7 \pm 1,4$ г/л. Применение адемети-

онина способствовало улучшению клинико-биохимических показателей, однако мы полагаем, что эффект был бы значительнее при более высокой дозе препарата при внутривенном введении и удлинении периода перорального приема.

В заключение считаем целесообразным выделить две работы, посвященные использованию ультразвуковой техники при проведении хирургического лечения заболеваний печени. В абстракте, подготовленном А.Ф. Черноусовым и соавт. [13], представлены результаты лечения 30 больных ЦП. Всем им чрескожно введен аллоплант в ткань печени под контролем УЗИ. Улучшение клинической картины наблюдали у 73,1% пациентов, ухудшение — у 15,4%, улучшение лабораторных показателей — у 53,8%, ухудшение — у 19,3%, улучшение УЗИ-картины было у 65,4%, ухудшение — у 15,4%. У 19,2% больных циррозом класса С по Child–Pugh данные УЗИ и ультразвуковой доплерографии портальной системы оставались без динамики. Морфологическое подтверждение регенерации отмечено в 61,6% случаев, у 30,8% пациентов с циррозом класса С данных за регенерацию не получено. Авторы сделали вывод: введение аллопланта в ткань печени под контролем УЗИ стимулирует регенерацию печени, восстанавливает ее объем, снижает портальную гипертензию, нормализует цитолиз у больных циррозом классов А и В. При циррозе класса С аллоплант улучшает состояние, снижает резистентность асцита к консервативной терапии, улучшает синтетическую функцию печени и продлевает жизнь больных на 1 год. Данный вид малоинвазивного лечения не требует эндотрахеального наркоза, малотравматичен, безопасен, так как выполняется под контролем УЗИ, минуя протоковые и сосудистые структуры органа, что делает выбранный метод перспективным и требует дальнейшего изучения.

В абстракте, подготовленном Ю.Р. Камаловым и соавт. [6], описан метод ультразвукового определения фрагментов печени у родственных доноров. В дооперационном периоде у 17 таких доноров проведено ультразвуковое определение объема правой доли печени, у 20 — объема левого латерального сектора (2–3-й сегменты). Ультразвуковой дооперационный объем правой доли был равен $675,0 \pm 129,5$ см³ (при интраоперационном исследовании $699,9 \pm 140,5$ см³), левого латерального сектора — $218,3 \pm 77,3$ см³ (при интраоперационном исследовании $247,3 \pm 61,8$ см³). Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что ультразвуковой метод определения объемов фрагментов печени у родственных доноров является достаточно точным и может быть использован как альтернатива определения объемов фрагментов печени по результатам мультиспиральной или магнитно-резонансной томографии.

Список литературы

1. Белая О.Ф., Зуевская С.Н., Полуэктова В.Б. Значительное присутствие О-антигенов *H. pylori* и других возбудителей ОКИ у больных ОБГ // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 5. – Прил. 38. – С. 80.
1. Belaya O.F., Zuyevskaya S.N., Poluyektova V.B. Significant presence of O-antigens *H. pylori* and other pathogens of acute intestinal infections at AVH patients // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5. – Suppl. 38. – P. 80.
2. Ветошкина В.А., Кулагина О.И., Черных М.В. Неинвазивная диагностика фиброза печени у больных с хроническим вирусным гепатитом С // Там же. – С. 161.
2. Vetoshkina V.A., Kulagina O.I., Chernykh M.V. Non-invasive diagnostics of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C // Ibid – P. 161.
3. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. – М: Гэотар-Мед., 2006. – 240 с.
3. Grinhalkh T. The basis of evidence-based medicine / English Transl. – M: Geotar-med., 2006. – 240 p.
4. Зуевская С.Н., Белая О.Ф., Кокорева Л.Н., Белая Ю.А. VacA и ВМБ *H. pylori* в составе анти-токсических иммунных комплексов в крови больных острыми вирусными гепатитами // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 5. – Прил. 38. – С. 85.
4. Zuyevskaya S.N., Belaya O.F., Kokoreva L.N., Belaya Yu.A. VacA and *H. pylori* high molecular weight protein in composition of antitoxic cell-bound immune complexes in blood of patients with acute viral hepatitis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5. – Suppl. 38. – P. 85.
5. Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Кюрегян К.К. и др. Хроническая дельта-инфекция у пациентов, проживающих в республике Тыва // Там же. – С. 86.
5. Il'chenko L.Yu., Kozhanova T.V., Kyuregyan K.K., et al. Chronic delta-infection in patients living in Tuva republic // Ibid – P. 86.
6. Камалов Ю.Р., Раев Р.Т., Татаркина М.А. и др. Ультразвуковое определение объемов фрагментов печени у родственных доноров // Там же. – С. 87.
6. Kamalov Ju.R., Rzaev R.T., Tatarkina M.A., et al. Ultrasound assessment of liver fragments volumes in relatives donors // Ibid – P. 87.
7. Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н., Любарт Н.И. Ультразвуковая оценка функции правого желудочка при циррозах печени // Там же. – С. 88.
7. Kasyanova T.R., Levitan B.N., Lyubart N.I. Ultrasound assessment of right ventricular function at liver cirrhoses // Ibid – P. 88.
8. Козлова И.В., Розумбаева Л.П., Бакулев А.Л. Патология печени при псориазе и возможности ее коррекции // Там же. – С. 51.
8. Kozlova I.V., Rozumbayeva L.P., Bakulev A.L. Liver disease at psoriasis and potentials of its treatment // Ibid – P. 51.
9. Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р., Любарт Н.И. Связь изменений ведущих ультразвуковых параметров портального кровотока с показателями легочной вентиляции при циррозах печени // Там же. – С. 90.
9. Levitan B.N., Kasyanova T.R., Lyubart N.I. Correlation of changes of basic ultrasound scores of portal blood flow with parameters of pulmonary ventilation at liver cirrhoses // Ibid – P. 90.
10. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Сахарный диабет как независимый прогностический фактор токсического поражения печени у пациентов с ревматоидным артритом при длительном приеме метотрексата // Там же. – С. 92.
10. Maximova E.V., Klyaritskaya I.L. Diabetes mellitus as independent prognostic factor of toxic liver injury at patients with rheumatoid arthritis at long-term intake of methotrexate // Ibid – P. 92.
11. Маломуж О.И., Чеклецова Е.В., Пец В.А. и др. Оценка эффективности противовирусной терапии у больных с хроническим вирусным гепатитом В «de novo» (HBV ДНК+) после ортотопической трансплантации печени // Там же. – С. 92.
11. Malomuzh O.I., Chekletsova E.V., Pets V.A., et al. Evaluation of efficacy of antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis B «de novo» (HBV DNA +) after orthotopic liver transplantation // Ibid – P. 92.
12. Ткаченко Л.И., Титоренко М.В., Санникова И.В., Юнина Л.В. Предикторы неэффективности противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С // Там же. – С. 101.
12. Tkachenko L.I., Titorenko M.V., Sannikova I.V., Yunina L.V. Predictors of inefficacy of antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis C // Ibid – P. 101.
13. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. Малоинвазивные хирургические вмешательства под контролем УЗИ в лечении диффузных заболеваний печени // Там же. – С. 104.
13. Chernousov A.F., Khorobrykh T.V., Karpova R.V. Noninvasive US-controlled surgical interventions in the treatment of diffuse liver diseases // Ibid – P. 104.
14. Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И. и др. Современная эпидемиологическая характеристика гепатита С в России // Там же. – С. 147.
14. Shakhgildyan I.V., Yershova O.N., Mikhaylov M.I., et al. Modern epidemiologic characteristic of hepatitis C in Russia // Ibid – P. 147.
15. Шкляев А.Е., Малахова И.Г., Иванов А.Г. и др. Эффективность адеметионина при алкогольной болезни печени // Там же. – С. 104.
15. Shklyayev A.Ye., Malakhova I.G., Ivanov A.G., et al. Efficacy of ademetionine at alcoholic liver disease // Ibid – P. 104.
16. Щербак А.В., Романова Е.В., Никитина А.К. Поражение печени при проведении полихимиотерапии у больных острыми лимфобластными лейкозами // Там же. – С. 104.
16. Scherbakova A.V., Romanova Ye.V., Nikitina A.K. Liver disease at polychemotherapy in patients with acute lymphoblastic leukemias // Ibid – P. 104.
17. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Каграманова А.В. и др. Состояние слизистой оболочки толстой кишки у больных циррозом печени // Там же. – С. 105.
17. Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Kagramanova A.V., et al. State of large intestinal mucosa in patients with liver cirrhosis // Ibid – P. 105.

УДК [616.36-002.12:578.891]-074

Роль альфа-фетопротеина в комплексной диагностике прогрессирующего течения хронических гепатитов В и С

И.А. Белавина, О.П. Дуданова

Петрозаводский государственный университет

Role of alpha-fetoprotein in complex diagnostics of progressing course of chronic hepatitis B and C

I.A. Belavina, O.P. Dudanova

Petrozavodsk state university

Цель исследования. Определить роль альфа-фетопротеина (АФП) в комплексной диагностике прогрессирующего течения хронических гепатитов В и С.

Материал и методы. Обследовано 69 больных хроническим вирусным гепатитом: 39 хроническим гепатитом В (ХГВ) и 30 хроническим гепатитом С (ХГС) без признаков трансформации в цирроз и рак печени. Диагноз подтверждался клинико-лабораторными, морфологическим – с оценкой индекса гистологической активности (ИГА) и склероза (ГИС), инструментальными (сонография, доплерография портального кровотока), вирусологическими исследованиями. Уровень АФП определяли хемилюминесцентным твердофазным анализом с использованием тест-систем «Immulite AFP» (USA).

Результаты. Средний уровень АФП у больных ХГВ в 2,6 раза, а у больных ХГС – в 5,4 раза превышал показатели в группе контроля. Содержание АФП тесно коррелировало с показателями некро-воспаления, склероза и портального кровотока, особенно при гепатите *высокой активности* (ВА). При ХГВ ВА максимальной была связь АФП с гистологической активностью (0,93; $p < 0,01$), индексом склероза (0,69; $p < 0,01$), печеночным сосудистым индексом (–0,93; $p < 0,01$). При ХГС ВА тесные корреляции

Aim of investigation. To determine the role of *alpha-fetoprotein* (AFP) in complex diagnostics of progressing course of chronic hepatitis B and C.

Material and methods. Overall 69 patients with chronic viral hepatitis were investigated: 39 with *chronic hepatitis B* (CHB) and 30 — with *chronic hepatitis C* (CHC) without signs of cirrhotic transformation and liver cancer. The diagnosis was verified by clinical, laboratory and morphological – with assessment of *histological activity index* (HAI) and *histological sclerosis index* (HSI), instrumental (transabdominal ultrasound, Doppler ultrasonography of portal blood flow), virologic studies. AFP level was determined by chemiluminescent solid-phase analysis by «Immulite AFP» test-systems (USA).

Results. The mean level of AFP CHB patients 2,6 times, and in CHC patients – 5,4 times exceeded score in the control group. The level of AFP closely correlated with necroinflammatory parameters, sclerosis and portal blood flow, especially in hepatitis of *high activity* (HA). At HA CHB relation of AFP to histological activity (0,93; $p < 0,01$), sclerosis index (0,69; $p < 0,01$), hepatic vascular index (–0,93; $p < 0,01$) was maximal. At HA CHC close correlations were revealed between AFP and ALT (0,56; $p < 0,05$), histological activity (0,73; $p < 0,01$), HSI (0,65; $p < 0,05$) and portal hypertension index (0,45; $p < 0,01$).

Дуданова Ольга Петровна – профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Петрозаводского государственного университета. Контактная информация: odudanova@gmail.com
Dudanova Olga P. – PhD, professor, head of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Petrozavodsk state university. Contact information: odudanova@gmail.com

Белавина Ирина Александровна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Петрозаводского государственного университета. Контактная информация: irinabelavina@mail.ru

Belavina Irina A. – assistant-professor, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Petrozavodsk State University. Contact information: irinabelavina@mail.ru

ляции выявлены между АФП и АлАТ (0,56; $p < 0,05$), с гистологической активностью (0,73; $p < 0,01$), ГИС (0,65; $p < 0,05$), портальным гипертензивным индексом (0,45; $p < 0,01$).

Выводы. АФП может использоваться для диагностики прогрессирующего некровоспаления, склероза и ухудшающейся перфузии печени у больных хроническими вирусными гепатитами В и С.

Ключевые слова: альфа-фетопротеин, хронический гепатит В, хронический гепатит С, некровоспаление, склероз, спленопортальный кровоток.

Альфа-фетопротеин (АФП) — фетальный гликопротеин, который синтезируется в желточном мешке и печени плода, циркулируя в крови в высокой концентрации, перед рождением уровень его резко падает (менее 10 нг/мл) и начинается синтез альбумина. АФП является рутинным сывороточным маркером *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), эмбриональных опухолей, в то же время его уровень может увеличиваться у больных острым и хроническим гепатитом без признаков ГЦК, что обусловлено повышением регенераторной активности печени.

По материалам немногочисленных исследований, данный протеин служит показателем некровоспаления, фиброза и нарушенной архитектоники органа [2, 4–6, 8, 10, 12]. Вместе с тем некоторые авторы находят более низкие концентрации АФП при остром гепатите с выраженным гепатоцеллюлярным повреждением и воспалением, чем при *хроническом гепатите* (ХГ) [7]. Следовательно, патогенетическое и клиническое значение АФП до конца не ясно.

Результаты исследований о связи АФП с клиническими, биохимическими и вирусологическими показателями при ХГ различной этиологии неоднозначны. При НВеАг-негативном *хроническом гепатите В* (ХГВ) имеются данные о наличии прямой корреляции между уровнем АФП (>7 нг/мл) и активностью АлАТ, *индексом гистологической активности* (ИГА), *гистологическим индексом склероза* (ГИС), вирусной нагрузкой и возрастом больных, в связи с чем повышенное содержание данного белка являлось дополнительным показателем к проведению противовирусной терапии [9]. Авторы предлагают использовать АФП как суррогатный маркер гистологической активности.

Сообщается также о том, что при ХГВ высокий уровень АФП связан с лучшим прогнозом независимо от НВеАг-позитивности [11]. Однако другие исследователи выявили, что АФП сочетался с более высокой акустической плотностью и фиброзом печени [6], наличием некротических вспышек с подъемом активности АлАТ и появлением мостовидных некрозов [2, 3].

Имеются сведения и об изменении уровня АФП при *хроническом гепатите С* (ХГС).

Conclusions. AFP can be used for diagnostics necroinflammation progression, sclerosis and impairment of perfusion of the liver in patients with chronic viral hepatitis B and C.

Key words: alpha-fetoprotein, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, necroinflammation, sclerosis, splenic and portal blood flow.

В частности, его используют как неинвазивный маркер фиброза и цирроза при HCV-инфекции, включая в расчетную формулу наряду с тромбоцитами, АлАТ, АсАТ и протромбином [10]. У 10–43% больных ХГС обнаруживают значительное повышение уровня АФП (>14 – 15 нг/мл) и корреляцию его с различными лабораторными и морфологическими показателями: ИГА, фиброзом 3–4-й степени, высокой активностью АлАТ и АсАТ, тромбоцитопенией, низким протромбином, стеатозом, наличием телец Мэллори [2, 5, 8, 12].

Мнения исследователей о связи АФП с вирусной нагрузкой и генотипом вируса противоречивы. Одни авторы отмечают связь АФП с вирусной нагрузкой [8], другие — нет [2, 4], одни находят связь с 1в генотипом [4], другие — нет [2, 8]. В отечественной литературе имеется информация об изменении концентрации АФП при ГЦК [1] и нет данных о его использовании для выявления особенностей течения ХГ без признаков трансформации в цирроз и рак печени. Кроме того, отсутствуют материалы о взаимосвязи АФП с перфузией печени.

Целью исследования явилась оценка диагностической роли АФП в определении прогрессирующего течения ХГВ и ХГС посредством сопоставления его уровня с лабораторными, морфологическими показателями печеночноклеточного воспаления и гемодинамическими показателями спленопортального кровотока, отражающими состояние сосудистой и паренхиматозной архитектоники печени.

Материал и методы исследования

Обследовано 69 больных хроническим вирусным гепатитом без признаков трансформации в цирроз и рак печени: ХГВ выявлен у 39 (40,6%), ХГС — у 30 (31,2%) пациентов. Мужчин было 47 (68,1%), женщин — 22 (31,9%). Средний возраст больных ХГВ составил $39,7 \pm 9,1$ года, ХГС — $38,1 \pm 9,6$ года, сроки заболевания — соответственно $20,7 \pm 7,5$ и $11,8 \pm 9,1$ года ($p < 0,05$). Индекс массы тела при ХГВ и ХГС был примерно одинаковым — $25,12 \pm 4,80$ и $24,71 \pm 2,88$.

Диагноз устанавливали на основании комплексной оценки данных клинико-лабораторных,

инструментальных методов исследования, морфологического исследования биоптатов, полученных при слепой чрескожной и лапароскопической биопсии печени. Оценивали ИГА и его компоненты — *паренхиматозное повреждение* (ПП), *портальное воспаление* (ПВ), *перипортальные некрозы* (ПН) по R.G. Knodell и ГИС по Metavir. Вирусная этиология заболевания устанавливалась на основании обнаружения методом ИФА серологических маркёров HBV- и HCV-инфекции и выявления ДНК HBV и РНК HCV в крови и печени методом ПЦР (тест-системы «АмплСенс», ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Уровень АФП определяли с использованием тест-систем «Immulite AFP» (USA) твердофазным, хемилюминесцентным иммуноанализом. Средний уровень АФП в контрольной группе здоровых лиц ($n=14$) составил $0,68\pm 0,28$ МЕ/мл ($0,3-0,9$ МЕ/мл).

Всем больным выполняли УЗИ печени и селезенки, триплексное сканирование сосудов печени на аппарате «Vivid Pro-7» (USA) с определением параметров венозной и артериальной перфузии печени — диаметра *воротной вены* (ВВ), *селезеночной вены* (СВ), *линейной скорости кровотока* (ЛСК) в них, максимальной систолической скорости и конечной диастолической скорости кровотока в *общей печеночной артерии* (ОПА), *селезеночной артерии* (СА), *пульсационного индекса* (ПИ) ОПА и СА — отношение разности максимальной и минимальной скорости кровотока к средней скорости в течение сердечного цикла, *резистентного индекса* (РИ) этих артерий — отношение разности максимальной систолической скорости кровотока и конечной диастолической скорости к максимальной систолической скорости кровотока, *печеночного сосудистого индекса* (ПСИ) — отношение ЛСК в ВВ к ПИ ОПА, *портального гипертензивного индекса* (ПГИ) — $(\text{РИ ОПА} \times 0,69) \times (\text{РИ СА} \times 0,87) / \text{ЛСК ВВ}$, *индекса застоя* (ИЗ) — отношение площади поперечного сечения ВВ к ЛСК в ней.

Для статистической обработки данных применяли критерий χ -квадрат и тест Вилкоксона. Заключение о статистическом различии между показателями принималось на уровне значимости $<0,05$. Для выявления взаимосвязей между показателями проводили корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе больных ХГВ преобладали мужчины — 24 (61,5%) против 15 (38,5%) женщин. ХГВ *слабой активности* (СА) выявлялся у 20 (51,3%), *умеренной* (УА) — у 9 (23,1%), *высокой* (ВА) — у 10 (25,6%) пациентов. Средний уровень АФП в этой группе составил $1,80\pm 0,58$ ($0,8-3,1$) МЕ/мл, в 2,6 раза превышая таковой у здоровых лиц. Наблюдалось увеличение концентрации АФП по мере нарастания активности заболевания и повышения уровня аминотрансфераз (табл. 1), однако тесной связи между АФП и активностью аминотрансфераз выявлено не было.

При проведении корреляций между АФП и морфологическими показателями отмечались достоверные связи уже при ХГВ СА, которые усиливались с нарастанием активности заболевания. АФП позитивно коррелировал с ИГА: при ХГВ УА $r=0,80$ ($p<0,01$), при ХГВ ВА $r=0,93$ ($p<0,01$). Установлена тесная связь уровня фетопротеина с компонентами ИГА: с ПП при ХГВ СА $r=0,43$ ($p<0,05$), при ХГВ УА $r=0,81$ ($p<0,01$), при ХГВ ВА $r=0,89$ ($p<0,01$); с ПН при ХГВ СА $r=0,48$ ($p<0,01$), при ХГВ УА $r=0,83$ ($p<0,01$), при ХГВ ВА $r=0,86$ ($p<0,01$). Менее тесно АФП коррелировал с ГИС: при ХГВ СА $r=0,60$ ($p<0,05$), при ХГВ УА $r=0,64$ ($p<0,01$), при ХГВ ВА $r=0,69$ ($p<0,01$). Такая строгая зависимость содержания АФП от выраженности морфологических изменений отражала рост регенераторной и пролифе-

Таблица 1

Результаты лабораторного и морфологического исследований при ХГВ различной степени активности, $M\pm m$

Показатель	ХГВ СА, $n=20$	ХГВ УА, $n=9$	ХГВ ВА, $n=10$
АлАТ, МЕ/л	$23,01\pm 8,85$	$57,24\pm 13,51^{*1}$	$135,55\pm 6,43^{**2, *3}$
АсАТ, МЕ/л	$21,48\pm 4,75$	$43,08\pm 16,27^{**1}$	$127,50\pm 5,62^{**2, **3}$
Билирубин, мкмоль/л	$17,62\pm 9,00$	$15,88\pm 5,52$	$27,44\pm 13,41$
АФП, МЕ/мл	$1,47\pm 0,49$	$1,89\pm 0,61^{*1}$	$1,99\pm 0,65^{*2}$
ИГА, баллы	$4,50\pm 2,22$	$8,50\pm 1,89^{**1}$	$14,25\pm 0,90^{**2}$
ПП, баллы	$1,50\pm 0,50$	$1,57\pm 1,13$	$3,90\pm 0,40^{**2, **3}$
ПВ, баллы	$1,57\pm 0,53$	$2,78\pm 0,49^{**1}$	$3,65\pm 0,50^{*2}$
ПН, баллы	$1,50\pm 1,66$	$4,07\pm 0,93^{**1}$	$5,95\pm 0,50^{*2, **3}$
ГИС, баллы	$1,14\pm 0,80$	$2,25\pm 0,35^{**1}$	$2,95\pm 0,30^{**2, **3}$

* $p<0,05$, ** $p<0,01$; 1 — сравнение ХГВ СА с ХГВ УА, 2 — с ХГВ ВА, 3 — сравнение ХГВ УА с ХГВ ВА.

Таблица 2

Показатели спленопортальной гемодинамики при ХГВ различной степени активности, $M \pm m$

Показатель	ХГВ СА, $n=20$	ХГВ УА, $n=9$	ХГВ ВА, $n=10$
Диаметр ВВ, мм	9,77±0,47	10,43±0,52* ¹	11,61±0,82** ^{2, 3}
Диаметр СВ, мм	5,98±0,60	6,71±0,76** ¹	6,80±0,80* ²
ЛСК ВВ, см/с	21,94±1,05	20,15±1,35* ¹	19,98±1,64* ²
ЛСК СВ, см/с	24,17±1,23	24,03±0,93	23,14±0,91* ^{2, 3}
ПИ ОПА	1,61±0,12	1,69±0,13* ¹	1,71±0,08* ²
РИ ОПА	0,64±0,05	0,66±0,02* ¹	0,68±0,06* ²
ПИ СА	1,45±0,18	1,63±0,24* ¹	1,65±0,26* ²
РИ СА	0,59±0,06	0,65±0,04* ¹	0,69±0,06* ^{2, 3}
ИЗ	0,035±0,005	0,041±0,004* ¹	0,051±0,003** ^{2, 3}
ПСИ	13,68±1,09	12,01±1,12* ¹	11,68±1,34* ²
ПГИ ⁽⁻²⁾	1,03±0,22	1,26±0,15	1,43±0,09* ²

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; 1 – сравнение ХГВ СА с ХГВ УА, 2 – с ХГВ ВА, 3 – сравнение ХГВ УА с ХГВ ВА.

ративной активности гепатоцитов в ответ на развитие печеночноклеточного воспаления и склероза в печени.

При анализе портального кровотока выявлены следующие закономерности (табл. 2). Диаметр ВВ достоверно увеличивался по мере нарастания активности заболевания от ХГВ СА к ХГВ УА ($p < 0,05$) и ХГВ ВА ($p < 0,01$); отмечалась слабая связь между размером ВВ и АФП: $r = 0,24$ ($p > 0,05$) – при ХГВ УА и $r = 0,26$ ($p > 0,05$) – при ХГВ ВА. Диаметр СВ также возрастал с увеличением активности гепатита, зарегистрирована достоверная позитивная связь его с АФП уже при ХГВ УА – $r = 0,29$ ($p < 0,05$), при ХГВ ВА $r = 0,44$ ($p < 0,05$). ЛСК ВВ снижалась с ростом некровоспалительного процесса: установлена достоверная отрицательная связь ее с АФП уже при ХГВ УА – $r = -0,48$ ($p < 0,05$) и тем более при ХГВ ВА – $r = -0,51$ ($p < 0,05$). Также прогрессивно снижалась ЛСК СВ. Достоверно она коррелировала с АФП только при гепатите УА и ВА: $r = -0,56$ ($p < 0,01$), $r = -0,52$ ($p < 0,05$). Отмечалось увеличение ПИ и РИ СА и ОПА, но значимой связи уровня АФП с данными показателями не обнаружено.

Достоверное ухудшение комплексных сосудистых индексов наблюдалось при ХГВ УА и ВА: снижался ПСИ, увеличивались ИЗ и ПГИ (см. табл. 2). При данных степенях активности ХГВ уровень АФП начинал достаточно тесно коррелировать с сосудистыми индексами. Особенно тесной и отрицательной была связь АФП с ПСИ, комплексно характеризующем венозный и артериальный кровотоки в печени и свидетельствующем о редукции сосудистого русла в печени: при ХГВ УА $r = -0,72$ ($p < 0,01$), при ХГВ ВА $r = -0,93$ ($p < 0,01$). Выявлены тесные позитивные связи АФП с ИЗ: при ХГВ УА $r = 0,47$ ($p < 0,05$), при ХГВ ВА $r = 0,85$ ($p < 0,01$), как и с ПГИ – при ХГВ УА $r = 0,40$ ($p < 0,05$), при ХГВ ВА $r = 0,46$ ($p < 0,05$).

Таким образом, уровень АФП при ХГВ повышался по мере роста некровоспалительного процесса в печени и ухудшения ее перфузии и достаточно тесно коррелировал с лабораторными и морфологическими маркерами гепатоцеллюлярного воспаления и с показателями ухудшающегося артериального и особенно венозного кровотока, что было связано с компенсаторным усилением регенераторной активности печеночных клеток, синтезирующих АФП, в ответ на некровоспаление и склероз.

Группу пациентов с ХГС составили 30 человек: гепатит СА выявлен у 7 (23,3%) из них, УА – у 13 (43,3%), ВА – у 10 (33,4%). Мужчин было 23 (76,7%), женщин – 7 (23,3%). Средний уровень АФП в 5,4 раза превышал таковой у лиц контрольной группы – $3,71 \pm 1,10$ (0,96–12,0 МЕ/мл) против $0,68 \pm 0,28$ ($p < 0,01$). С ростом активности гепатита содержание АФП достоверно увеличивалось и динамика была более выраженной, чем при ХГВ (табл. 3). Выявлялись позитивные коррелятивные связи между АФП и аминотрансферазами, особенно тесные при ХГС ВА. Так, при ХГС УА коэффициент корреляции с уровнем АлАТ составил $r = 0,51$ ($p < 0,05$), с АсАТ – $r = 0,68$ ($p < 0,01$); при ХГС ВА – соответственно $r = 0,56$ ($p < 0,05$) и $r = 0,73$ ($p < 0,01$). С концентрацией билирубина АФП не коррелировал.

Начиная с ХГС УА отмечались достоверные позитивные связи АФП с ИГА и его компонентами и менее тесные, но достоверные – с ГИС. Так, при ХГС УА между АФП и ИГА коэффициент корреляции составил $r = 0,62$ ($p < 0,05$), при ХГС ВА – $r = 0,73$ ($p < 0,01$). Среди компонентов ИГА наиболее тесная связь АФП была определена с ПН – $r = 0,75$ ($p < 0,01$) при ХГС УА и $r = 0,81$ ($p < 0,01$) при ХГС ВА, а также с ПП – $r = 0,75$ ($p < 0,01$) при ХГС УА и $r = 0,81$ при ХГС ВА ($p < 0,01$). Коэффициенты корреляции между

Таблица 3

Результаты лабораторного и морфологического исследований
при ХГС различной степени активности, $M \pm m$

Показатель	ХГС СА, $n=7$	ХГС УА, $n=13$	ХГС ВА, $n=10$
АлАТ, МЕ/л	40,05±18,31	112,55±70,44** ¹	169,6±75,84** ^{2,3}
АсАТ, МЕ/л	30,10±13,63	61,88±34,50** ¹	82,05±46,13** ^{2,3}
Билирубин, мкмоль/л	17,50±2,83	16,64±4,47	21,74±9,84* ²
АФП, МЕ/мл	1,41±0,76	1,65±0,31	8,08±2,46** ^{2,3}
ИГА, баллы	4,83±2,04	8,64±2,01	11,40±2,30** ^{2,3}
ПП, баллы	1,66±1,21	3,42±0,79* ¹	3,60±0,67** ²
ПВ, баллы	1,83±1,17	2,57±0,53	3,50±0,84* ²
ПН, баллы	1,60±1,14	2,64±1,37** ¹	4,40±1,52** ²
ГИС, баллы	1,10±0,22	1,21±0,38* ¹	2,85±0,50** ^{2,3}

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; 1 – сравнение ХГС СА с ХГС УА, 2 – с ХГС ВА, 3 – сравнение ХГС УА с ХГС ВА.

Таблица 4

Показатели спленопортальной гемодинамики при ХГС различной степени активности, $M \pm m$

Показатель	ХГС СА, $n=7$	ХГС УА, $n=13$	ХГС ВА, $n=10$
Диаметр ВВ, мм	10,13±0,83	10,16±0,94	11,33±2,12* ^{2,3}
Диаметр СВ, мм	6,16±0,75	6,39±0,78	6,98±1,22* ²
ЛСК ВВ см/с	23,16±1,31	21,25±1,93* ¹	19,90±1,51** ^{2,3}
ЛСК СВ см/с	24,80±1,29	22,60±2,14* ¹	21,63±1,46** ^{2,3}
ПИ ОПА	1,63±0,09	1,68±0,17	1,68±0,09* ²
РИ ОПА	0,63±0,01	0,64±0,07	0,69±0,04* ¹
ПИ СА	1,52±0,14	1,59±0,19	1,61±0,07* ²
РИ СА	0,61±0,11	0,66±0,04	0,68±0,03* ^{2,3}
ИЗ	0,032±0,005	0,037±0,006* ¹	0,049±0,005* ^{2,3}
ПСИ	14,29±1,1	12,64±1,40* ¹	11,70±1,74* ^{2,3}
ПГИ ⁽⁻²⁾	0,97±0,13	1,17±0,19* ¹	1,42±0,14* ^{2,3}

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; 1 – сравнение ХГС СА с ХГС УА, 2 – с ХГС ВА, 3 – сравнение ХГС УА с ХГС ВА.

АФП и ГИС составили: $r=0,62$ ($p < 0,05$) при ХГС УА и $r=0,65$ ($p < 0,05$) при ХГС ВА.

Таким образом, при ХГС, как и при ХГВ, отмечались тесные связи уровня АФП с ИГА, особенно с ПП и ПН, и с ГИС, что свидетельствовало о выраженном регенераторном процессе при прогрессировании некровоспаления и фиброза в печени. Учитывая, что сроки инфицирования при ХГС были почти в 2 раза меньше, чем при ХГВ, а выраженность и лабораторных, и морфологических показателей гепатоцеллюлярного воспаления и фиброза практически одинаковой, можно сделать вывод о более быстрых темпах прогрессирования ХГС и вероятных более ранних сроках формирования цирроза печени при нем, чем при ХГВ. Активность регенераторного процесса при ХГВ и ХГС слабой и умеренной активности была одинаковой, а при ХГС ВА существенно возрас- тала по сравнению с ХГВ ВА, судя по более высокому уровню АФП – $8,08 \pm 2,46$ против $1,99 \pm 0,65$ МЕ/мл ($p < 0,01$).

При анализе спленопортального кровотока выявлены следующие показатели (табл. 4). Диаметры ВВ и СВ по мере нарастания активности ХГС увеличивались, но связь АФП с их размерами определялась только при ХГС ВА: с ВВ – $r=0,31$ ($p < 0,05$), с СВ – $r=0,29$ ($p < 0,05$). Достоверное снижение ЛСК в указанных венах отмечалось уже при ХГС УА, но достоверная связь АФП установлена только с ЛСК СВ при ХГС ВА – $r=-0,36$ ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более выраженном некрозе, нарушении сосудистой архитектоники и активной регенерации гепатоцитов при ХГС ВА.

Пульсационные и резистивные индексы общей печеночной и селезеночной артерий достоверно увеличивались при ХГС ВА, указывая на возросшее сосудистое сопротивление в печени (см. табл. 4), при этом выявлялась позитивная связь АФП с ПИ ОПА – $r=0,37$ ($p < 0,05$) и РИ ОПА – $r=0,39$ ($p < 0,05$). Более значимо при ХГС, как и при ХГВ, в случае прогрессирования некрово-

спаления и склероза ухудшались комплексные сосудистые индексы и с ними более значимо коррелировал уровень АФП. Тесными были связи АФП с ПГИ: начиная уже с гепатита СА — $r=0,38$ ($p<0,05$) и возраста при гепатите УА — $r=0,42$ ($p<0,05$) и ВА — $r=0,45$ ($p<0,01$). Связь АФП с ПСИ была отрицательной и менее выраженной: при гепатите УА $r=-0,25$ ($p<0,05$), при гепатите ВА $r=-0,27$ ($p<0,05$). С ИЗ уровень АФП достоверно и слабо коррелировал только при гепатите ВА — $r=0,38$ ($p<0,05$).

Таким образом, при ХГС динамика аминотрансминаз и АФП с увеличением активности заболевания была более выраженной, чем при ХГВ, и связи АФП с показателями цитолиза были более тесными. В то же время изменения сосудистых индексов, отражающих перфузию печени, при обеих формах гепатита были схожими, а связи АФП с гемодинамическими показателями — меньшими. Это, с одной стороны, могло быть обусловлено более быстрыми темпами прогрессирования некровоспаления при ХГС при меньших сроках существования HCV-инфекции, а с другой стороны, косвенно подтверждать более выраженную регенераторную активность гепатоцитов при ХГС в ответ на более значительный цитолиз и возможное влияние самого вируса гепатита С на способность молодых незрелых гепатоцитов синтезировать фетальный гликопротеин, так как извест-

но, что белки HCV оказывают многофакторное действие на метаболизм печеночной клетки.

Выводы

Уровни АФП у больных хроническими гепатитами В и С без признаков трансформации в цирроз и рак печени в 2,6 и 5,4 раза превышали таковые у здоровых лиц и значимо возрастали по мере прогрессирования некровоспаления и склероза, особенно при ХГС.

Содержание АФП тесно коррелировало с лабораторными и гистологическими маркерами некровоспаления и склероза и показателями спленопортального кровотока.

Тесная связь АФП с сосудистыми индексами позволяет использовать его в качестве маркера прогрессирующего нарушения сосудистой и паренхиматозной архитектоники печени наряду с перфузионными показателями.

Более высокий уровень АФП при ХГС, чем при ХГВ, и практически одинаковые показатели гепатоцеллюлярного воспаления, склероза и перфузии печени при двукратно более коротких сроках инфицирования вирусом гепатита С, чем вирусом гепатита В, свидетельствуют о более быстрых темпах прогрессирования ХГС по сравнению с ХГВ.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 4–15.
2. Iwashkin V.T., Morozova M.A., Mayevskaya M.V., et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2009. — Vol. 19, № 1. — P. 4–15.
3. Chen C.H., Lin S.T., Kuo C.L., Nien C.K. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma // Hepatogastroenterology. — 2008. — Vol. 55, N 85. — P. 1423–1427.
4. Chen D.S., Sung J.L. Relationship of hepatitis B surface antigen to serum alpha-fetoprotein in nonmalignant disease of the liver // Cancer. — 1979. — Vol. 44. — P. 984–992.
5. Chu C.-W., Hwang S.-J., Luo J.-C. et al. Clinical, virological and pathologic significance of elevated serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C // J. Clin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 32. — P. 240–244.
6. Di Bisceglie A.M., Sterling R.K., Chung R.T. et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C. Results from the HALT-C trial // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 43. — P. 434–441.
7. Fung J., Lai C.L., Fong D.Y. et al. Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis // Liver Int. — 2008. — Vol. 28, N 10. — P. 1408–1416.
8. Han Y., Tang Q., Zhu W. et al. Clinical, biochemical, immunological and virological profiles of, and differential diagnosis between patients with acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute flare // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23. — P. 1728–1733.
9. Hu K.-Q., Kyulo N. L., Lim N. et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99, N 5. — P. 860–865.
10. Lee I.C., Huang Y.H., Chan C.C. et al. Correlation between clinical indication for treatment and liver histology in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a novel role of alpha-fetoprotein // Liver Int. — 2010. — Vol. 30, N 8. — P. 1161–1168.
11. Omran M.M., Farid K., Emran T.M., Attalah A.A. Fibro- α score as a simple and useful non-invasive test for predicting significant liver fibrosis in chronic hepatitis C patients // Arab. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 12, N 2. — P. 74–79.
12. Peng J., Wang C., Zhang Q. et al. Association of HBeAg positivity and alpha-fetoprotein level with the prognosis of chronic severe hepatitis B // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. — 2008. — Vol. 28, N 10. — P. 1768–1770.
13. Tai W.C., Hu T.H., Wang J.H. et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein in chronic hepatitis C // J. Formos Med. Assoc. — 2009. — Vol. 108, N 3. — P. 210–218.
14. Wilfredo Canchis P., Gonzalez S.A., Isabel Fiel. Hepatocyte proliferation in chronic hepatitis C: correlation with degree of liver disease and serum alpha-fetoprotein // Liver Int. — 2004. — Vol. 24, N 3. — P. 198–203.

УДК 616.348-002.44-037

Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита как показание к проведению антицитокиновой терапии

А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина, А.Г. Харитонов

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», кафедра гастроэнтерологии и диетологии

Prognosis of unfavorable course of ulcerative colitis as indication for anticytokine therapy

A.Yu. Baranovsky, E.A. Kondrashina, A.G. Kharitonov

State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State medical University, chair of gastroenterology and dietology

Цель исследования. Создать модель прогнозирования неблагоприятного течения язвенного колита (ЯК).

Материал и методы. В исследование включено 232 пациента с ЯК, из них 84 с благоприятным и 148 – с неблагоприятным течением заболевания.

Результаты. Представлена система прогноза различных вариантов течения ЯК и его осложнений, основанная на дифференцированной клинико-статистической оценке 27 наиболее значимых клинических признаков болезни.

В интересах определения показаний для проведения «top down» терапии с использованием блокаторов ФНО- α изложен апробированный в клинической практике алгоритм принятия прогностических решений о развитии благоприятного (неосложненное, редко рецидивирующее) и неблагоприятного (часто рецидивирующее, непрерывное, гормонозависимое) вариантов течения заболевания, а также его осложнений.

Aim of investigation. To outline predictive model for unfavorable course of ulcerative colitis (UC).

Material and methods. Overall 232 patients with UC were included in original study, 84 of them had favourable and 148 – unfavorable course of disease.

Results. Prognostic system for various variants of course of UC and its complications, 27 most significant clinical signs of disease based on differentiated clinical and statistical evaluation was submitted.

To define indications for «top down» therapy with application of TNF- α blockers clinically approved algorithm of prognostic decisions for development of favorable (uncomplicated, rarely relapsing) and unfavorable (frequently relapsing, continuous, steroid-dependent) variants of disease, and its complications was stated.

Basing on high scores of sensitivity (accuracy) and specificity of prognosis, that were received, data proving potential of indications for early anticytokine treat-

Барановский Андрей Юрьевич – профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Контактная информация: baranovsky46@mail.ru; 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Baranovsky Andrey Yu. – PhD, professor, head of the chair of gastroenterology and dietology, State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: baranovsky46@mail.ru; 191015, Saint Petersburg, str. Kirochnaya, 41

Харитонов Андрей Геннадьевич – ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

На основе полученных высоких показателей чувствительности (точности) и специфичности прогноза приведены материалы, доказывающие возможность определения показаний к раннему назначению антицитокиновой терапии инфликсимабом для предотвращения неблагоприятных вариантов течения и осложнений язвенного колита.

Ключевые слова: язвенный колит, прогноз, антицитокиновая терапия.

ment by infliximab to avoid unfavorable course and complications of ulcerative colitis are presented.

Key words: ulcerative colitis, prognosis, anticytokine therapy.

Прогноз (от греч. *πρόγνωσις* — предвидение, предсказание) в клинической гастроэнтерологии — предсказание особенностей развития (течение, осложнения, исходы и т. п.) заболеваний органов пищеварения с использованием научных методов, а также полученные при этом данные, основанные на принципах доказательной медицины. Прогнозирование, разработка клинического прогноза — специальное научное исследование конкретных перспектив развития болезни.

Многочисленные исследования доказывают, что прогнозирование должно быть основано на современных знаниях об условиях, особенностях и закономерностях развития и прогрессирования патологии, полной информированности о клинических проявлениях всех вариантов благоприятного и неблагоприятного течения и исходов конкретного заболевания.

Чаще всего используемый и, на наш взгляд, самый легкий, но мало перспективный путь поиска прогностических решений в современной гастроэнтерологии — выявление наиболее значимых изолированных клинических признаков болезни (симптомов, количественных показателей лабораторно-инструментального, эндоскопического, морфологического и других методов обследования больных) [8, 10, 11]. Как показали проведенные нами исследования, с представленными суждениями трудно согласиться.

В частности, у больных *язвенным колитом* (ЯК) были изучены прогностические перспективы анализа десятков физикально-анамнестических, лабораторных, инструментальных, в том числе эндоскопических, признаков заболевания, морфологических и иных симптомов. Ни один из признаков, изученный более чем у 200 пациентов, не имел точности и чувствительности прогноза, превышавших хотя бы 50%. В этой связи единственным перспективным и правильным направлением развития системы прогнозирования в клинической гастроэнтерологии может быть только поиск комплексов наиболее важных диагностических симптомов заболевания, обладающих максимально высокими количественными показателями их прогностической значимости, и создание алгоритма принятия прогностических решений на основе

оптимального пакета методов клинико-математического обеспечения.

Своевременное выявление прогностических факторов неблагоприятного течения язвенного колита позволяет клиницисту выделить когорту лиц, нуждающихся в более интенсивном лечении. Сегодня существует возможность модификации течения заболевания путем назначения антицитокиновой терапии. Использование препаратов на основе антител к ФНО- α (например, инфликсимаба) у больных с тяжелым течением ЯК, недостаточным эффектом от терапии стероидами или его отсутствием позволяет существенно снизить активность заболевания или достичь ремиссии [4].

Одним из современных направлений в лечении прогностически неблагоприятных форм ЯК является раннее назначение антицитокиновых средств в тех случаях, когда высока вероятность неэффективности базисной терапии. Ряд авторов [6, 9] считают, что такая лечебная стратегия оказывает наибольшее положительное клиническое действие, предупреждая развитие тяжелых проявлений болезни и ее осложнений.

Все вышеперечисленное еще раз подтверждает актуальность поиска оптимальных методов прогноза неблагоприятного течения ЯК, создания действенных алгоритмов предвидения развития конкретных осложнений заболевания и выбора превентивной патогенетической терапии, в том числе с включением блокаторов ФНО- α .

Материал и методы исследования

Проведено многолетнее (от 1 до 14 лет) наблюдение за 232 больными язвенным колитом, сопровождавшееся выполнением комплекса современных методов исследования — при первичном обращении больного, рецидиве болезни, выписке из стационара или завершении амбулаторного курса лечения, в фазе ремиссии не реже 1 раза в год. Выделены больные с благоприятным и неблагоприятным вариантами течения заболевания.

В группу с **благоприятным** (неосложненным, редко рецидивирующим) течением ЯК ($n=148$) включены случаи с отсутствием осложнений заболевания, хорошей индукцией ответа на проводимую терапию, быстрым (12 нед и менее) достиже-

нием ремиссии, редким (не более 1 раза в 2 года) рецидивированием. Группа с **неблагоприятным** течением ($n=84$) была составлена из больных с часто рецидивирующим течением болезни, ее осложнениями (кишечное кровотечение, сепсис, перфорация, токсическая дилатация кишечника, тромбоэмболия, белково-энергетическая недостаточность, анемия и др.), развитием неопластических процессов в толстой кишке.

Обследование проводилось в стационаре и амбулаторных условиях. Осуществлялся сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, использовались стандартные методы объективных обследований, фиксировались особенности клинической картины в фазах обострения и ремиссии ЯК. Лабораторные методы, применявшиеся в фазе обострения, включали клинический анализ крови с изучением ее морфологии, биохимическое исследование с определением уровня *C-реактивного белка* (СРБ), общего белка, альбумина, гамма-глобулинов. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень фекального кальпротектина. Для оценки состояния кишечника проводили фиброилеоколоноскопию с осмотром подвздошной кишки в фазе обострения заболевания. Выполняли многозональную биопсию с дальнейшим морфологическим анализом полученных биоптатов. Иммунологическое исследование включало определение титра антител к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения и антител к сахарамидам.

Для обработки клинического материала применялись математические методы прогнозирования в виде неоднородной последовательной процедуры, дискриминантного и кластерного анализов, комплексное использование которых позволило не только определить количественную значимость самых разнообразных симптомов и их сочетаний при язвенном колите, но и дать им прогностическую интерпретацию. Математический анализ обучающей выборки (232 клинических случая) обеспечил количественное выражение опыта гастроэнтерологов и дал возможность применительно к конкретному варианту течения заболевания или его осложнения вывести «вес» каждого признака в виде прогностического коэффициента. Использована контрольная выборка (128 больных с верифицированным диагнозом ЯК, доказанными в проспективных наблюдениях вариантами его течения, включая осложнения), на которой проведена проверка прогностической значимости созданной системы прогноза.

Результаты исследования и их обсуждение

Путем ранжирования клинических симптомов по величине прогностического коэффициента удалось установить, что из большого перечня (более 120) диагностических признаков заболевания,

полученных в процессе обследования больных, наиболее важными для прогноза течения, исходов и осложнений ЯК оказались 27.

1. Возраст больного в начале болезни: чем позже она возникла, тем выше риск неблагоприятного течения.

2. Длительность анамнеза: при большей его продолжительности выше риск неблагоприятного течения заболевания.

3. Неблагоприятные в анамнезе варианты течения ЯК, в том числе осложнения (имели место или нет).

4. Начало данного рецидива болезни (постепенное или быстрое).

5. Лихорадка (имеется или нет).

6. Озноб (имеется или нет).

7. Похудание (имеется или нет).

8. Обезвоживание организма (имеется или нет).

9. Жидкий стул более 10 раз в сутки (имеется или нет).

10. Кровь в испражнениях в большом количестве (имеется или нет).

11. Боли в животе (имеются или нет).

12. Внекишечные симптомы (имеются или нет).

13. Гемоглобин крови <100 г/л (имеется или нет).

14. Лейкоцитоз (имеется или нет).

15. Уровень СРБ (повышен или нет).

16. Гипоальбуминемия (имеется или нет).

17. Гипергаммаглобулинемия (имеется или нет).

18. Фекальный кальпротектин >300 мкг/г (имеется или нет).

19. Колонизация кишечника условно-патогенными бактериями (имеется или нет).

20. Воспаление *слизистой оболочки* (СО) — низкая или высокая степень активности.

21. Тотальный колит (имеется или нет).

22. Гиперплазия СО (имеется или нет).

23. Выраженная инфильтрация СО лимфоцитами, плазмócитами (имеется или нет).

24. Крипт-абсцессы (имеются или нет).

25. Тромбозы сосудов (имеются или нет).

26. Геморрагии в СО (имеются или нет).

27. Дисплазия эпителия СО низкой или высокой степени (имеется или нет).

Алгоритм принятия прогностического решения заключается в следующем (рис. 1).

На *1-м этапе* прогноза (S_1) за счет суммирования прогностических коэффициентов всех 27 признаков происходит выявление особенностей развития ЯК: перспективы благоприятного, неблагоприятного или осложненного его течения. При недостаточности клинической информации для принятия решения рекомендуется провести углубленное обследование.

На *2-м этапе* (S_2) математическая система прогноза позволяет дифференцированно уста-

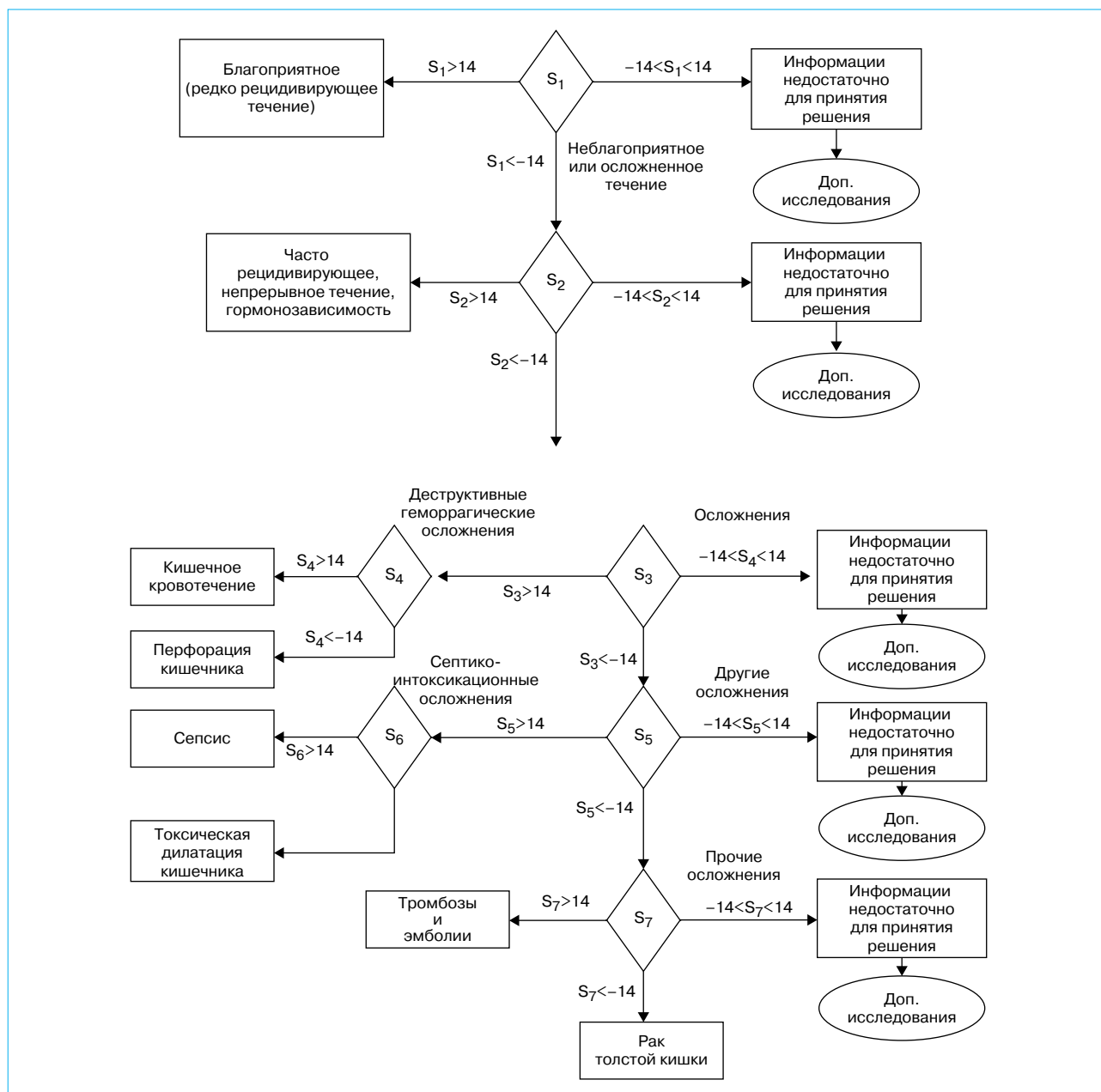


Рис. 1. Алгоритм принятия прогностического решения при язвенном колите

навливать перспективы неблагоприятного (часто рецидивирующего, непрерывного течения, гормонозависимость) варианта заболевания либо его осложнений.

Степень риска развития конкретных осложнений можно определить на 3-м этапе алгоритма прогноза (S_3), причем на последующих этапах (соответственно S_4 , S_5 , S_6 и S_7) осуществляется прогностическая дифференцировка степени риска возникновения наиболее часто встречающихся осложнений, в том числе рака толстой кишки.

Разумеется, получение утвердительных сведений на одном из первых этапов исключает проведение прогноза на следующих этапах. Важно отметить, что созданная система имеет программ-

ное обеспечение и осуществляется в автоматизированном режиме без участия врача. Задача клинициста заключается лишь в введении в соответствующий файл компьютера информации о конкретном пациенте, заключенной в 27 перечисленных признаках, осмыслении полученных результатов и назначении адекватных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение риска, а возможно, и полное блокирование прогностически неблагоприятных перспектив течения заболевания, создание оптимальных условий для реализации его благоприятного течения в случаях соответствующего прогноза.

Следует сказать, что прогностический коэффициент каждого из 27 названных выше признаков

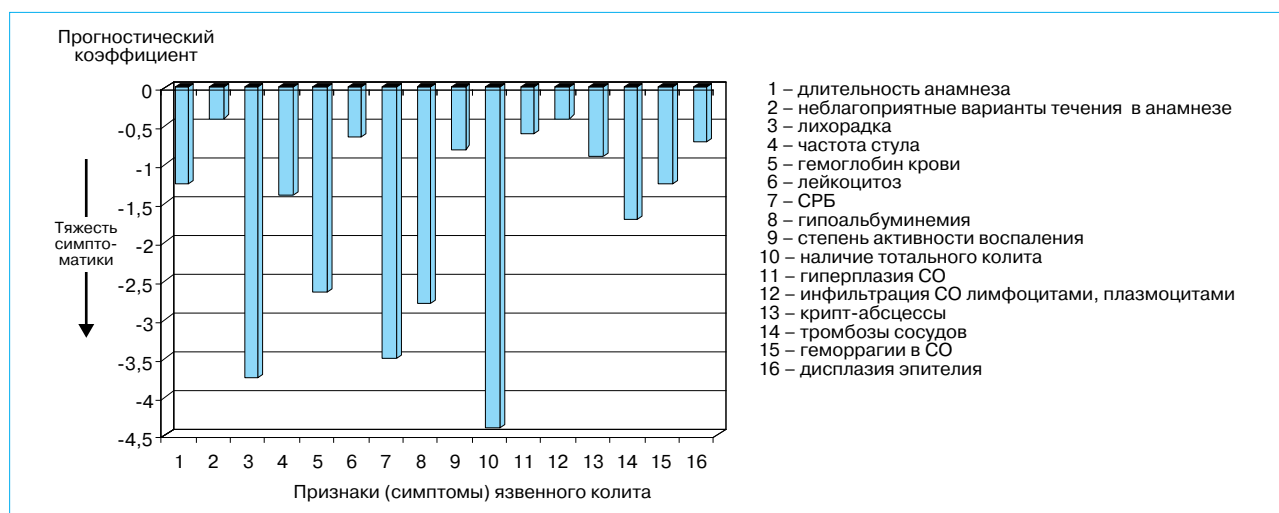


Рис. 2. Прогностические коэффициенты клинических признаков язвенного колита (разделение: благоприятное/неблагоприятное течение, осложнения) при максимальной выраженности представленных симптомов



Рис. 3. Прогностические коэффициенты клинических признаков язвенного колита (разделение: часто рецидивирующее, непрерывное течение, гормонозависимость, осложнения)

ЯК на всех этапах алгоритма принятия прогностических решений разный, т. е. существенно отличается по своей прогностической значимости. Более того, на каждом из обозначенных в схеме этапов не весь объем прогностически значимой информации по указанным признакам имеет определяющее значение для принятия прогностического решения.

Так, установлено, что на 1-м этапе прогноза в дихотомическом (двоичном) разделении клинических случаев ЯК на перспективно благоприятные и неблагоприятные в комплексе с осложнениями статистически значимо участвуют лишь 16 признаков (рис. 2). Прогностические коэффициенты каждого из представленных в схеме диагностических признаков по мере их утяжеления пропорционально увеличивают свои отрицательные значения. Вместе с тем отсутствие информации о тяжести симптомов или самих симптомах соответственно характеризуется положительными показателями прогностических коэффициентов.

Арифметическое сложение у конкретного больного всех указанных в схеме коэффициентов позволяет определить перспективы течения заболевания: сумма более +14 – благоприятный прогноз (редкое рецидивирование, отсутствие осложнений), а менее –14 – неблагоприятный (частое рецидивирование, непрерывное течение, гормонозависимость) с вероятностью осложнений. В случаях если сумма прогностических коэффициентов $-14 < S_1 < +14$, то для принятия прогностического решения использованной информации недостаточно и требуется дополнительное обследование либо в интересах больного целесообразно рассматривать данный клинический случай как заболевание с более тяжелой (неблагоприятное течение) перспективой развития болезни или возможностью осложнений.

Аналогичным образом осуществлялись прогностические решения на всех остальных этапах алгоритма, представленного на рис. 1. В рамках

Прогностическая значимость комплекса клинических признаков при прогнозе характера течения и осложнений язвенного колита

Прогноз течения и осложнений ЯК	Количество больных, абс. число (%)	Чувствительность (точность) прогноза, %	Специфичность прогноза, %
Благоприятное течение (редкое рецидивирование, без осложнений)	82 (64,0)	87,2	80,1
Неблагоприятное течение, в том числе:	46 (36,0)	91,2	85,8
часто рецидивирующее	20		
непрерывное	14		
гормонозависимость	6		
другие формы	6		
Осложнения (без дифференцировки):	14	77,0	60,4
кишечное кровотечение	7	—	—
перфорация кишки	3	—	—
сепсис	3	—	—
рак толстой кишки	1	—	—

прогностически доказанного неблагоприятного течения ЯК последовательно предопределялось частое рецидивирование болезни (рис. 3), а также проводилась дихотомическая дифференциация возможных перспектив возникновения конкретных осложнений и неблагоприятных исходов.

Как известно, важнейшими общепризнанными критериями практической действенности и клинической значимости прогностических признаков и тем более систем прогноза любого заболевания являются два важнейших статистических показателя: чувствительность (точность) и специфичность [3, 7]. Чувствительность — доля позитивных результатов прогностического теста (признаков, симптомов, системы прогноза) в группе пациентов с состоявшимся прогнозируемым течением, осложнением или исходом заболевания. Специфичность — доля негативных результатов прогностического теста (признаков, симптомов, системы прогноза) в группе с несостоявшимся прогнозируемым течением, осложнением или исходом заболевания.

Для оценки обозначенных статистических критериев клинической эффективности разработанного алгоритма, как уже было отмечено выше, проведен ретроспективный прогностический анализ симптоматики ЯК у 128 больных (контрольная выборка) с доказанными вариантами течения заболевания, включая осложнения (см. таблицу).

Оказалось, что наибольшей прогностической значимости удалось добиться на 1-м этапе прогностического решения — при дифференциации прогноза течения язвенного колита на благоприятный и неблагоприятный варианты (чувствительность составила соответственно 87,2 и 88,3%, специфичность — 80,1 и 79,7%). Но самые высокие показатели клинической эффективности прогноза установлены на 2-м этапе — при дихотомической дифференцировке часто рецидивирующего, непрерывного течения заболевания, гормонозависимо-

сти (чувствительность — 91,2%, специфичность — 85,8%) и определении возможности развития осложнений без их дифференцировки (чувствительность — 77,0%, специфичность — 60,4%). Низкие показатели клинической значимости прогноза в данном случае прямо связаны с небольшим (14) числом больных с осложнениями в контрольной выборке. Тем более недостаточное количество пациентов с конкретными хирургическими осложнениями ЯК не позволило на этом этапе исследования оценить чувствительность и специфичность прогноза осложнений, обозначенных в таблице.

В планах авторов — продолжить набор клинического материала и по мере увеличения числа больных с осложненными формами болезни осуществлять динамическое статистическое тестирование завершающих этапов разработанной системы прогноза.

Для формирования стратегии прогностически обоснованной терапии неблагоприятных вариантов течения ЯК достаточны первые два этапа системы прогноза (S_1 , S_2): выявлять высокий риск неблагоприятного течения заболевания, а также его осложнений. Получивсторажающую и убедительную своей статистической достоверностью информацию об угрозе развития опасных для жизни вариантах течения патологического процесса, клиницист может с полным основанием превентивно использовать у конкретного больного весь арсенал медикаментозной терапии, назначаемой при неблагоприятном течении язвенного колита. В настоящее время мощным универсальным стратегическим блоком медикаментозного лечения неблагоприятных вариантов течения ЯК, а соответственно средств для их профилактики может рассматриваться антицитокиновая терапия [4, 5].

Таким образом, развитие прогнозирования в гастроэнтерологии как одного из очень важных направлений в лечебно-диагностической работе

клинициста должно быть сосредоточено на создании автоматизированных систем прогноза течения, исходов и осложнений заболеваний органов пищеварения. На примере таких систем при язвенном колите, язвенной болезни желудка [1], язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [2] можно с уверенностью и обоснованно говорить, что единственно рациональный путь в разработке автоматизированных систем прогноза — использование оптимального комплекса диагностической информации о больном со свойствами ее высокой прогностической значимости, реализованной в этих целях с помощью самого совершенного математического (статистического) и компьютерного программного обеспечения.

Список литературы

1. Барановский А.Ю. Прогнозирование течения, исходов и осложнений язвенной болезни желудка: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1988. — 44 с.
1. *Baranovsky A.Yu.* Prediction, outcomes and complications of peptic ulcer of the stomach: Author's abstract. PhD degree thesis. — SPb, 1988. — 44 p.
2. Назаренко Л.И. Мигрирующие гастродуоденальные язвы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 2000. — 42 с.
2. *Nazarenko L.I.* Migrating gastroduodenal ulcers: Author's abstract. PhD degree thesis. — SPb, 2000. — 42 p.
3. Altman D.G., Bland J.M. Quartiles, quintiles, centiles, and other quantiles // *BMJ*. — Vol. 309, N 6960. — P. 996.
4. Armuzzi A., Pascalis B., Lupascu A. et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2004. — Vol. 8. — P. 231–233.
5. Chaparro M., Burgueno P., Iglesias E. et al. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol.35, N 2. — P. 275–283.
6. Cui D.J. Early aggressive therapy for severe extensive ulcerative colitis // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol.15, N 33. — P. 4218–4219.
7. Deeks J.J., Altman D.G. Diagnostic tests 4: likelihood ratios // *BMJ*. — 2004. — Vol. 329, N 7458. — P.168–169.
8. Roediger W.E.W., Moore J., Babidge W. Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 42, N 8. — P. 1571–1579.
9. Russo E.A., Harris A.W., Campbell S. et al. Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centres in England // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 308–314.
10. Thorsteinsdottir S., Gudjonsson Th., Nielsen O.H. et al. Pathogenesis and biomarkers of carcinogenesis in ulcerative colitis // *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 8. — P. 395–404.
11. Tüzün A., Erdil A., İnal V. et al. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease // *Clin. Biochem.* — 2002. — Vol. 35, N 7. — P. 569–572.

Выводы

1. Прогнозирование вариантов течения язвенного колита с высокой степенью статистической достоверности может быть осуществлено с использованием комплекса из 27 наиболее значимых для прогноза клинических признаков заболевания.

2. Алгоритм прогноза рисков развития неблагоприятных вариантов течения ЯК представляет собой пошаговый статистический анализ симптоматики заболевания с дихотомическим принципом характеристики симптомов.

3. Прогностическое предположение о высоком риске развития часто рецидивирующего течения болезни и возникновения ее осложнений может служить показанием для раннего (превентивного) назначения антицитокиновой терапии.

УДК 615.331.03

Пробиотики и продукты функционального питания

Ю.О. Шульпекова

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО**«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»**Минздравсоцразвития России**Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко*

Probiotics and functional nutrition products

Yu.O. Shulpekova

*State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov**First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development,**Medical faculty, Chair of internal diseases propedeutics**Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology*

Цель обзора. Охарактеризовать лечебно-профилактическое действие пробиотиков, понятие «функционального питания» и его значение в структуре питания человека.

Основное содержание. Лечебные и профилактические эффекты пробиотиков включают повышение устойчивости к инфекционным заболеваниям кишечника и дыхательных путей, предупреждение и сокращение продолжительности диареи, улучшение переносимости лактозы, лечение запора, уменьшение склонности к atopическим реакциям и др. Применяемые штаммы могут оказывать прямое действие на проницаемость кишечного барьера и звенья иммунитета: повышают выработку иммуноглобулина А, влияют на активность фагоцитов и натуральных киллеров, выработку цитокинов, на сигнальные внутриклеточные молекулы. Некоторые лечебные штаммы снижают риск atopических реакций.

Штаммы, зарекомендовавшие себя как эффективные средства профилактики широко распространенных заболеваний, включают в состав функциональных продуктов питания. Кисломолочный продукт, обогащенный *L. casei* DN-114001 *Imunitass*, в контролируемых клинических исследованиях показал защитный эффект применительно к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям.

The aim of review. To characterize treatment-and-prophylactic effect of probiotics, concept of «functional nutrition» and its value in the pattern of human nutrition.

Main contents. Medical and prophylactic effects of probiotics include increase of resistance to infectious diseases of intestine and respiratory tract, prevention and decrease of diarrhea duration, improvement of lactose tolerance, treatment of constipation, decrease of atopical reactions tendency, etc. Used strains can have direct effect on permeability of intestinal barrier and immunodefence components: increase of immunoglobulin A production, modify activity of phagocytes and natural killers, cytokine production and signaling endocellular molecules. Some medical strains reduce risk of atopical reactions.

Strains, proven as effective agents for prophylaxis of widespread diseases, are added to functional nutrients. Fermented-milk product enriched by *L. casei* DN-114001 *Imunitass*, in controlled clinical studies demonstrated protective effect for the most of common infectious diseases. The probiotic fermented-milk product enriched by *B. animalis* DN-173 010 (*ActiRegularis*), has convincing evidential base for positive effect on frequency of bowel movements.

Conclusion. Application of probiotics has major prospects as «physiologic» and safe method of stimulation of protective body resources. One of the ways to

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: juliash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

Shulpekova Yuliya O. — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: juliash@mail333.com; Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, 119991, Moscow, str. Pogodinskaya 1, bld 1

Пробиотический кисломолочный продукт, обогащенный *B. animalis* DN-173 010 (ActiRegularis), имеет весомую доказательную базу в отношении положительного влияния на частоту стула.

Заключение. Применение пробиотиков имеет большие перспективы как «физиологичный» и безопасный способ стимуляции защитных резервов организма. Один из путей более широкой «эксплуатации» профилактического действия – включение в состав кисломолочных продуктов для ежедневного потребления.

Ключевые слова: пробиотики, лактобактерии, бифидумбактерии, продукты функционального питания.

provide wider «operation» of preventive effect – is addition to fermented-milk products for daily intake.

Key words: probiotics, lactobacilli, Bifidobacteria, functional nutrition products.

По определению экспертов ВОЗ (FAO/WHO Expert Consultation, 2001), пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватном количестве способствуют улучшению здоровья.

Полезные свойства некоторых микроорганизмов впервые описал Луи Пастер. На пороге XX века эстафету в изучении взаимоотношений микробов и организма «хозяина» принял И.И. Мечников. Он предположил, что долгая жизнь и хорошее здоровье болгарских крестьян – результат потребления кисломолочных продуктов и что кисломолочные бактерии предохраняют кишечник от вредных воздействий. Первые клинические исследования пробиотиков проведены в 1930-х (лечение запора). В 1950-х годах в США лицензирован первый пробиотический продукт.

«Палитра» современных пробиотиков весьма разнообразна. Чаще всего используются микроорганизмы родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. К пробиотикам относят также определенные штаммы кишечной палочки, бифидобактерий, сахарометов. Ниже приводятся наиболее широко применяемые штаммы пробиотиков (представлены кисломолочные бактерии, обладающие способностью сбраживать сахара, в частности лактозу).

I. ***Lactobacillus* spp.** – *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus*, *L. fermentum*, *L. lactis*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. brevis*.

II. ***Bifidobacterium* spp.** – *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. infantis*, *B. thermophilum*, *B. longum*.

III. ***Enterococcus* spp.** – *Ent. faecalis*, *Ent. faecium*.

IV. ***Streptococcus* spp.** – *S. cremoris*, *S. salivarius*, *S. deacetylactis*, *S. intermedius*.

Лечебные и профилактические эффекты пробиотиков, документированные во множестве исследований, включают повышение устойчивости к инфекционным заболеваниям кишечника и дыхательных путей, предупреждение и сокра-

щение продолжительности диареи, улучшение переносимости лактозы, лечение запоров, уменьшение склонности к атопическим реакциям и др. (табл. 1). В некоторых работах показано положительное влияние пробиотиков на артериальное давление, сывороточную концентрацию холестерина, продукцию веществ с проканцерогенным действием [11, 40, 67].

Лечебные штаммы могут оказывать прямое влияние на проницаемость кишечного барьера и звенья врожденного и приобретенного иммунитета (см. рисунок). Адгезия микроорганизмов к клеточной поверхности – важное, но не обязательное условие действия пробиотика на лимфоидную ткань и эпителий. Доказано, что пробиотики могут оказывать влияние, вплотную не контактируя со слизистой оболочкой или за счет проникновения внутрь клеток [18]. Целые микроорганизмы, структурные компоненты, в том числе ДНК и полисахариды стенки, а также метаболиты (белки, продукты ферментации) могут влиять на клеточные сигнальные молекулы (NF-κB, PPAR-γ, ферменты протеасом).

Влиянию пробиотиков на звенья врожденного и адаптивного иммунитета посвящено несколько научных обзоров последних лет [11, 18]. Важнейшую роль кишечной микрофлоры в формировании иммунитета еще в период новорожденности подчеркивает тот факт, что дети, получающие искусственное вскармливание и имеющие измененный микробный состав, чаще страдают от проявлений иммунологической недостаточности с пониженной продукцией иммуноглобулина А (IgA). В этих условиях избыточная продукция IL-4 способствует закреплению доминанты гуморального звена иммунитета, повышенной выработке IgE и гиперчувствительности замедленного типа [17]. У взрослых *in vivo* показана способность пробиотиков повышать продукцию секреторного IgA и циркулирующих иммуноглобулинов, активировать макрофаги, снижать продукцию провоспалительных цитокинов.

Таблица 1

Доказанные эффекты некоторых пробиотиков [по 52]

Микроорганизмы	Полезное действие
<i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus sp.</i>	Снижение частоты некротизирующего колита Уменьшение продолжительности острой диареи Лечение паучита (при назначении микробной смеси) Улучшение переносимости лактозы Профилактика антибиотикоассоциированной диареи Улучшение показателей местной иммунной защиты, секреции слизи
<i>L. acidophilus</i>	Уменьшение диареи после радиотерапии на область таза Снижение частоты развития полипов и рака толстой кишки в эксперименте на животных Предотвращение урогенитальной инфекции <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Снижение уровня холестерина в крови
<i>L. plantarum</i>	Уменьшение частоты диареи у детей Снижение выраженности экспериментального колита, паучита, проявлений избыточного бактериального роста у детей Уменьшение выраженности вздутия, боли и запора при синдроме раздраженного кишечника Улучшение показателей иммунитета у детей, пораженных ВИЧ
<i>L. reuteri</i>	Уменьшение продолжительности острого гастроэнтерита, диареи
<i>L. rhamnosus</i>	Стимуляция клеточного иммунитета у здоровых взрослых
<i>L. salivarius</i>	Подавление или эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> в культуре клеток и в модели на животных за счет продукции молочной кислоты
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Уменьшение вероятности рецидива диареи, ассоциированной с инфекцией <i>Clostridium difficile</i> Снижение риска и продолжительности антибиотикоассоциированной диареи (за счет влияния на <i>Clostridium difficile</i> и <i>Klebsiella</i>) Уменьшение продолжительности острого гастроэнтерита Снижение выраженности функциональной диареи

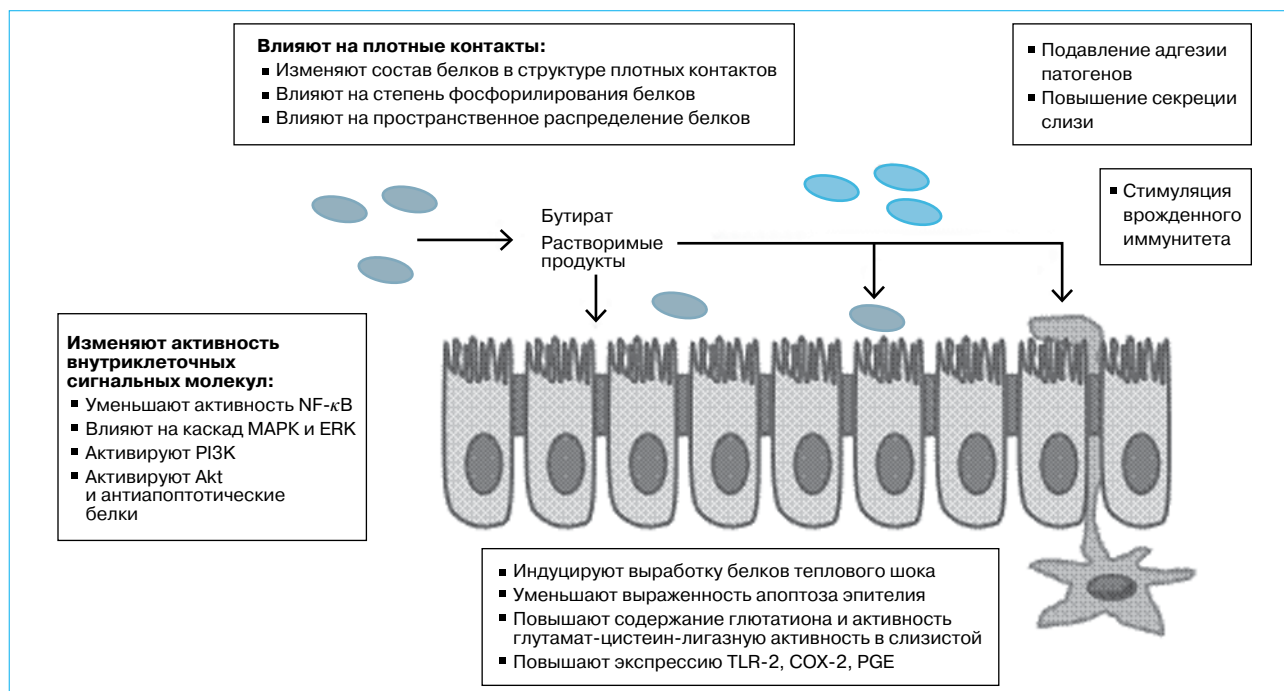
Влияние на синтез цитокинов и фагоцитоз. Фагоцитоз — инициальное звено воспаления и иммунитета. Лактобациллы (в частности, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. rhamnosus*) усиливают фагоцитарную активность лейкоцитов, активируют продукцию макрофагов [35, 58, 69]. *L. acidophilus* и *B. lactis* повышают фагоцитарную активность в отношении *E. coli* и активность натуральных киллеров [13].

Интересно, что пробиотики, например *L. rhamnosus GG*, *L. gasseri* (PA16/8), *B. bifidum* (MP20/5), *B. longum* (SP07/3), по-разному влияют на секрецию цитокинов и фагоцитоз у здоровых лиц и у пациентов с сенсибилизацией к определенным аллергенам. Лактобациллы и бифидобактерии *in vitro* сильно подавляют продукцию IL-4 и IL-5, стимулированную воздействием аллергена, и существенно слабее — вызванную стандартными стимулами [26]. Стимулирующее влияние на фагоцитоз у здоровых лиц и его подавление у пациентов с аллергией на белки молока показаны для *L. acidophilus La1* и *L. rhamnosus GG* [57]. Таким образом, действие пробиотиков во многом определяется текущим состоянием иммунитета.

Стимуляция фагоцитоза, очевидно, важна для профилактики и лечения инфекционной диареи и снижения проницаемости кишечного барьера. Однако при ведении пациентов с аутоиммунной патологией и чрезмерно активным воспалительно-деструктивным ответом могут оказаться полезными штаммы, уменьшающие активность фагоцитоза и продукцию провоспалительных веществ. Гомогенаты, приготовленные из штаммов *L. rhamnosus GG*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* и *S. salivarius subsp. thermophilus*, уменьшают активацию мононуклеарных фагоцитов под действием фитогемагглютина. Возможно, на этой основе будет разработан препарат для лечения воспалительных заболеваний кишечника [38].

В большинстве работ указывается, что при приеме пробиотиков уменьшается содержание провоспалительных цитокинов в кишечной стенке. Отмечается снижение 1-антитрипсина в кале, эозинофильного протеина X в моче, TNF- α [33].

In vitro установлено, что некоторые штаммы кисломолочных бактерий индуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов — TNF- α и IL-6 [18, 51]. Это, однако, нельзя однозначно оценивать как негативный эффект. Названные цитокины стимулируют фагоцитоз и в определенных условиях



Некоторые аспекты влияния пробиотиков на состояние кишечного барьера (по [52, 53])

NF- κ B (nuclear factor kappa B) – ядерный фактор κ B, ERK (extracellular signal-regulated kinases) – внеклеточные сигнал-регулируемые киназы, MAPK (mitogen-activated protein kinase) – митоген-активируемые протеин киназы, PI3K (phosphoinositol-3-kinase) – фосфоинозитол-3-киназа, TLR-2 (toll-like receptor-2) – toll-подобный рецептор-2, COX-2 (cyclooxygenase-2) – циклооксигеназа-2, PGE (prostaglandine E) – простагландин E

повышают регенераторный потенциал клеток; IL-6 подавляет продукцию активного провоспалительного цитокина IL-1. G. Pagnini и соавт. показали, что у мышей при назначении смеси VSL#3 (*B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. plantarum*, *S. salivarius subsp. thermophilus*) одновременно с повышением продукции TNF- α отмечается улучшение течения хронического воспалительного процесса в кишечнике и снижается проницаемость кишечного барьера [52].

Влияние на продукцию иммуноглобулинов. Один из важнейших аспектов действия пробиотиков заключается в стимуляции плазматических клеток собственной пластинки слизистой оболочки и повышении выработки IgA. Последний вырабатывается в форме димера, затем связывается с иммуноглобулиновым рецептором, синтезирующимся эпителием, и транспортируется на поверхность слизистой оболочки. В момент выхода в просвет рецептор частично расщепляется и в составе IgA остается лишь его фрагмент, который называют секреторным компонентом. Секреторный компонент придает молекуле IgA устойчивость к действию протеолитических ферментов. Таким образом, секреторный IgA можно рассматривать как продукт кооперации плазматических и эпителиальных клеток.

IgA проявляет высокую способность к нейтрализации вирусов и бактерий как на поверх-

ности слизистой, так и в подслизистой основе, с последующим выведением в просвет. Большинство видов лактобацилл (в частности, *L. acidophilus*) и бифидумбактерий стимулируют выработку IgA в кишечнике (общего IgA и IgA, нейтрализующего определенные микроорганизмы). Многие штаммы влияют на содержание IgA в крови [36, 46]. У детей пробиотики способствуют возрастанию активности циркулирующих антитело-продуцирующих клеток, вырабатывающих иммуноглобулины классов A, M, G [34, 36, 42, 63].

Сила действия пробиотиков на иммунную систему, по-видимому, существенно зависит от условий микроокружения. Например, при выращивании *L. reuteri*, *L. coryneformis*, *L. collinoides*, *L. hilgardii* в анаэробных условиях в присутствии глицерина бактерии вырабатывают β -гидроксипропиональдегид (3-НПА). Это вещество и его метаболиты обладают антимикробным и иммуномодулирующим действием, клиническим проявлением которого служит уменьшение выраженности экземы [15].

Влияние на состояние кишечного барьера. Кишечный барьер состоит из эпителия, муцинов, IgA. Целостность кишечного барьера имеет абсолютное значение для здоровья, ее нарушение играет роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, болезни «трансплантат против хозяина», сахарного диабета 1-го типа, целиакии, септических осложнений и полиорганной недо-

статочности [9, 44]. Пробиотики снижают проницаемость кишечного барьера за счет стимуляции выработки слизи и IgA, повышения жизнеспособности эпителиоцитов и плотности межклеточных контактов.

Пробиотики могут **повышать выработку внутриклеточных защитных молекул**, таких как белки теплового шока (heat stress proneins, HSP) [25, 71]. Функция HSP заключается в контроле и коррекции структуры других внутриклеточных белков, поддержании общего гомеостаза, кротовотока, проявляют они и антиканцерогенное действие.

Пробиотики способны **уменьшать гибель (апоптоз) клеток эпителия** под действием цитотоксических факторов, а также **снижать проницаемость межклеточных контактов**. *L. rhamnosus* GG и вырабатываемые ею вещества посредством действия на фосфатидил-3-киназу и фермент Akt угнетают митоген-активируемый протеинкиназный каскад, ведущий клетку к апоптозу [74, 75]. *L. plantarum* 299v повышает экспрессию белков-ингибиторов апоптоза HIAP2/cIAP [22]. Для *B. bifidum* в экспериментальной модели некротизирующего колита описана способность существенно уменьшать апоптоз эпителия благодаря повышению экспрессии *toll-подобного рецептора-2* (TLR-2), *циклооксигеназы-2* (COX-2) и *простагландина E* (PGE). Экспериментальное подавление COX-2 уменьшает выраженность защитного эффекта [39]. *S. thermophilus* и *L. acidophilus* повышают выживаемость эпителиальных клеточных линий при воздействии энтероинвазивной кишечной палочки. Это сопровождается уплотнением межклеточных контактов (фосфорилированием актина, белка ZO-1, актинина, окклюдина), активацией защитных белков p38, ERK, фосфатидил-3-инозитолкиназы, каскада JNK [62]. Сходное действие описано для *L. rhamnosus* и *B. lactis* [48].

В некоторых случаях лечебное действие оказывает межклеточная среда пробиотиков. Так, среда смеси VSL#3 повышает жизнеспособность эпителия *in vitro*. Этот эффект наиболее выражен у *B. infantis* и ее межклеточной среды [23, 45]. *L. plantarum* MB452 влияет на экспрессию генов, ответственных за структуру плотных контактов, в том числе окклюдина и белков цитоскелета, тубулина и протеасом [7]. *E. coli* Nissle 1917, а также ее межклеточная среда и липополисахарид стенки также оказывают положительное влияние на межклеточные контакты.

Разрушительное влияние провоспалительных цитокинов на межклеточные контакты не проявляется при предварительной обработке клеток *B. infantis*, *S. salivarius subsp. thermophilus*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GG, VSL#3 [44]. В моделях острого панкреатита предварительное назначение подопытным животным смеси пробиотиков — *L. acidophilus* (W70), *L. casei* (W56),

L. salivarius (W24), *L. lactis* (W58), *B. bifidum* (W23), *B. lactis* (W52) — оказывало защитное действие против окислительного повреждения кишечного барьера и транслокации бактерий [43].

Другие неиммунологические механизмы защиты кишечного барьера. Пробиотики способствуют выработке муцина, органических кислот и других веществ с антимикробной активностью, нейтрализуют токсины, вырабатываемые патогенными микроорганизмами. Один из важных механизмов действия пробиотиков — конкуренция за питательную среду, колонизация и вытеснение патогенов из биопленки на поверхности слизистой оболочки. Последнее характерно для штаммов с высокой способностью к адгезии, имеющих ворсинки для прикрепления к эпителию. Некоторые штаммы конкурируют с патогенами за связывание с лектиновыми рецепторами. Пробиотики также экспрессируют молекулы MAMP (microorganism-associated molecular patterns), связывающиеся с теми же рецепторами, что и патогены [37, 44]. Стимуляция секреции слизи препятствует, кроме того, адгезии патогенов [44]. *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* и *B. lactis* нарушают шеддинг ротавируса [65, 66].

Вследствие миграции иммунокомпетентных клеток реакции в лимфоидной ткани кишечника оказывают **влияние на состояние других слизистых оболочек** — дыхательных путей, слезных, слюнных, молочных желез.

U. Gluck и соавт. показали, что ежедневный 3-недельный прием кисломолочного продукта, содержащего *L. rhamnosus* GG, *Bifidobacterium* sp., *L. acidophilus* и *S. salivarius subsp. thermophilus*, уменьшает степень колонизации слизистой носа патогенными бактериями — *Staph. aureus*, *Str. pneumoniae*, гемолитическими стрептококками. При употреблении обычного йогурта такого эффекта не получено [27].

Патогенез аллергических болезней (бронхиальной астмы, атопической экземы, аллергического ринита), а также воспалительных болезней кишечника связывают с нарушенной функцией кишечного барьера. Установлено, что пробиотики могут уменьшать выраженность системных реакций гиперчувствительности [35]. Разрабатывается способ профилактики атопических реакций со стороны дыхательных путей у детей в группе высокого риска. При таком подходе планируется назначать *L. rhamnosus* GG матери в пренатальном периоде и/или новорожденному. Предварительные результаты свидетельствуют об уменьшении высвобождения провоспалительных цитокинов, снижении уровня циркулирующего IgE и повышении концентрации IgA в крови.

На основе штаммов пробиотиков с доказанной эффективностью в лечении определенных заболеваний разрабатываются лекарственные препараты. Их назначают по показаниям, и ход лечения должен контролировать врач [60].

Таблица 2

Actimel снижает частоту, тяжесть и длительность острых
кишечных инфекций у детей и взрослых

Условия исследования	Эффект	Источник
• 287 детей в возрасте 3–36 мес • Группа 1 — йогурт • Группа 2 — желированное молоко • Группа 3 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прерывистый прием на протяжении полугода	В группе 3: значительное снижение продолжительности острой диареи в зимний период	56
• 75 детей в возрасте 6 мес–5 лет • Группа 1 — термизированный йогурт • Группа 2 — индийский кисломолочный напиток <i>Dahi</i> • Группа 3 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прием 3 раза в сутки при нахождении в стационаре	В группе 3: значительное снижение продолжительности острой диареи	6
• 928 детей в возрасте 6–24 мес • Группа 1 — йогурт • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прием в течение 12 нед	В группе 2: значительное снижение риска кишечной инфекции, частоты выявления антигена ротавируса в кале, повышение содержания лактобактерий в толстой кишке	55
• 85 детей в возрасте 3–8 лет • Группа 1 — йогурт • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прием на фоне кишечной инфекции	В группе 2: уменьшение симптомов токсикоза и диареи. Нормализация содержания лактобактерий, снижение числа стафилококков, клостридий и энтерококков в кале	2
• 541 взрослый здоровый доброволец • Группа 1 — йогурт • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • 6 дней в неделю в летний сезон	Снижение заболеваемости и сокращение продолжительности диареи (статистически незначимо)	59

Штаммы, зарекомендовавшие себя как эффективные средства профилактики широко распространенных заболеваний и состояний (например, острых респираторных, кишечных инфекций, гиперхолестеринемии, запора), нередко включают в состав функциональных продуктов питания.

Международная организация — Академия питания и диетологии (Academy of Nutrition and Dietetics, ADA) определяет «функциональные продукты» как обычные или обогащенные специальными компонентами продукты питания, которые способны оказывать положительный эффект на здоровье при регулярном употреблении. ADA подразделяет их на 4 категории: 1) обычные пищевые продукты, 2) модифицированные пищевые продукты (обогащенные определенными компонентами), 3) продукты (смеси) для лечебного питания («medical foods»), 4) продукты специального диетического назначения.

К категории **обычных пищевых продуктов** как разряду функционального питания относится большая часть свежих овощей и фруктов, так как они богаты растительными волокнами и различными соединениями (ликопеном, лютеином и др.).

Модифицированные продукты создаются на основе натуральных, но обогащены полезными компонентами. Это, например, апельсиновый сок, обогащенный кальцием, хлеб, обогащенный фолиевой кислотой, маргарин с растительными стеролами, энергетические напитки с травами, кисломолочные продукты с пробиотиками.

Продукты (смеси) для лечебного питания предназначены для употребления или энтерального введения под контролем врача. Их назначение — специфическое диетическое лечение заболеваний, для которых установлены определенные пищевые потребности.

Продукты специального диетического назначения в отличие от категории «medical foods» доступны в широкой продаже и их потребление не требует контроля со стороны врача. Эти продукты соответствуют диете при таких болезнях, как целиакия, непереносимость лактозы, ожирение. К этой же категории относятся продукты для детского питания.

Философия «функционального питания» начала формироваться в Японии в середине XX века.

Таблица 3

Actimel сокращает частоту и продолжительность острых респираторных инфекций

Условия исследования	Эффект	Источник
• 360 человек старше 60 лет • Группа сравнения: не получали кисломолочного продукта • Прием по 100 мл 2 раза в день на протяжении 3 нед	Уменьшение длительности заболевания на $\approx 20\%$, снижение выраженности лихорадки	72
• 399 детей в возрасте 3–8 лет • Контроль: показатели перед началом исследования • Прием по 100 мл в день с февраля по апрель (6 нед)	Существенное сокращение числа инфекций респираторного тракта в зимний период	1
• 251 ребенок в возрасте 3–12 лет • Группа 1 — плацебо • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прием по 2 бутылочки в день на протяжении 20 нед	Снижение частоты острых инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония) на 17%	16
• 638 детей в возрасте 3–6 лет • Группа 1 — плацебо • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прием по 1 бутылочке 90 дней	Уменьшение частоты распространенных инфекционных заболеваний на 19%: • за счет острых кишечных инфекций — на 24%, • за счет инфекций верхних дыхательных путей — на 18%	50
• 1072 участника пожилого возраста (средний возраст 76 лет) • Группа 1 — молочный продукт • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> (100 мл) • Прием по 200 г в день в течение 3 мес; двойной слепой дизайн	Снижение продолжительности распространенных инфекционных заболеваний, особенно отчетливо для инфекций верхних дыхательных путей	27

Предпосылкой к этому послужило снижение потребности в калориях у современного человека и соответственно опасность недостаточного поступления в организм необходимых элементов (клетчатки, металлов, ненасыщенных жирных кислот, витаминов и пр.). К настоящему моменту в США и большинстве государств Европы создано множество продуктов функционального питания. В некоторых странах существуют государственные органы контроля за их оборотом. В качестве такого упорядоченного, научного и одновременно практичного подхода следует привести требования, предъявляемые к продуктам функционального питания Food and Drug Administration (FDA). Согласно им, на этикетках обогащенных пищевых продуктов должна быть размещена информация о содержании важнейших питательных компонентов и о влиянии специальных включений на функции организма в доступных населению формулировках. Допускается включать описательные термины типа «не содержащий глутена», «содержащий пониженное количество натрия». Влияние

специальных добавок на здоровье должно быть подтверждено в клинических испытаниях [30, 73]. Для продуктов, содержащих в своем составе пробиотики, должно быть гарантировано сохранение оптимальной дозы микроорганизмов в течение всего срока хранения. Обязательное условие — указание телефона «горячей линии» или сайта в Интернете для получения информации или сообщения о нежелательных явлениях.

Рынок функциональных продуктов в России только начинает развиваться и можно увидеть немало примеров того, что продукты, представленные как «функциональные», «пробиотические», не соответствуют требованиям современной мировой практики.

Среди населения большой популярностью пользуются кисломолочные продукты, потребляемые многими ежедневно. На их основе создают обогащенные пробиотиками продукты функционального питания, совмещая таким образом полезные свойства молока и подходящие условия для выживания пробиотического штамма.

Кисломолочный продукт Actimel обогащен пробиотическим штаммом *L. casei* DN-114001 Imunitass. Продукт содержит также *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *S. salivarius subsp. thermophilus* — культуры, применяющиеся для закваски.

Кисломолочный продукт, обогащенный *L. casei* DN-114001 Imunitass, прошел ряд контролируемых клинических испытаний, в которых показано защитное действие в отношении наиболее распространенных инфекционных заболеваний кишечника и дыхательных путей у детей и взрослых. В табл. 2 и 3 представлены ссылки на отдельные работы. Стоит обратить внимание, что продукт показал свою эффективность в самых уязвимых возрастных группах — у детей первого года жизни и пожилых. Некоторые исследования организованы как двойные слепые, плацебо-контролируемые; в роли плацебо использовался йогурт на обычной закваске и не обогащенный пробиотиками.

Показано также, что прием Actimel позволяет достичь более высокого показателя эрадикации инфекции *H. pylori* у детей при проведении стандартной тройной терапии [69]. Употребление его в период антибактериальной терапии и в течение 1 нед после ее завершения у пожилых снижает риск антибиотикоассоциированной диареи (12% против 34% в группе плацебо) и риск инфекции *Clostridium difficile* [32].

По наблюдениям А.И. Парфенова и соавт., включение Actimel в рацион пациентов с синдромом раздраженного кишечника в течение 14 дней сопровождалось уменьшением выраженности основных симптомов, снижением содержания провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке кишечника; отмечалось также повышение уровня секреторного IgA в слюне [3].

По данным В.Е. Радзинского и И.М. Ордянец, Actimel оказывает положительное влияние на микробиоценоз кишечника и влагалища, что способствует поддержанию адекватного pH, повышает концентрацию sIgA [4].

Вакцинация против гриппа рекомендуется для пожилых людей во многих странах, но выработка антител в этом возрасте может быть снижена. Результаты исследований J.T. Aubin и соавт., T. Voge и соавт., D. Merenstein дают основание заключить, что Actimel повышает выработку антител в ответ на противогриппозную вакцинацию пожилых [10, 12, 50]. Продолжительность его приема в этих исследованиях составляла до 13 нед.

В нескольких работах оценивалось влияние потребления Actimel на лабораторные показатели иммунитета. У пациентов зрелого возраста отмечено существенное повышение функциональных резервов моноцитов [53]. У спортсменов, регулярно употребляющих Actimel, уменьшается риск резкого снижения содержания NK-клеток после

интенсивных физических нагрузок [61]. Actimel способствует увеличению количества лимфоцитов в крови и предотвращает падение числа NK-клеток в условиях психологического стресса [47]. Ежедневное употребление этого пробиотического продукта способствует снижению риска развития инфекций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта у рабочих ночных смен; при этом наблюдается повышение содержания лейкоцитов, нейтрофилов и NK-клеток в крови [28].

Еще один пробиотический продукт функционального питания, соответствующий современным требованиям по эффективности и имеющий весомую доказательную базу, — кисломолочный продукт, обогащенный *B. animalis* DN-173 010 (ActiRegularis) под торговым названием Activia. Штамм *ActiRegularis* способен оказывать умеренное послабляющее действие. Положительное влияние на частоту и консистенцию стула при регулярном приеме Activia в течение нескольких дней—недель показано во множестве работ: в лечении запора у взрослых с функциональными заболеваниями кишечника, запора с замедленным транзитом у пожилых, запора в детском возрасте [6, 14, 20, 21, 49, 70]. По-видимому, наиболее полное действие *ActiRegularis* реализуется при запоре с замедленным транзитом.

Безопасность. При разработке новых препаратов пробиотиков требуется строгая оценка их переносимости. Нежелательные явления не обязательно связаны с превышением дозы, в большей степени они обусловлены повышением проницаемости кишечного барьера и иммунодефицитом. Необходимо учитывать профиль безопасности каждого штамма, взвешивать возможный риск и пользу их назначения [31]. Зарегистрированы случаи бактериемии и сепсиса, связанные с применением лактобацилл, инфекции при применении *Bifidobacterium* [8, 19, 41]. В материалах ВОЗ указывается, что документированные случаи корреляции между системными инфекциями и употреблением пробиотиков обнаруживаются не часто, и все — при наличииотягощающих заболеваний [24].

Заключение

Применение пробиотиков с целью лечения и профилактики имеет большие перспективы, пожалуй, как наиболее «физиологичный» и безопасный способ стимуляции защитных резервов организма. Эффективность и популярность продуктов функционального питания, обогащенных пробиотиками, подчеркивают важность подобных бактерий для хорошего самочувствия и побуждают человека задуматься о собственной ответственности за здоровье.

Список литературы

1. Горелов АВ, Усенко ДВ. Влияние пробиотического продукта «Актимел» на состояние здоровья детей. Вопросы современной педиатрии. 2003; 4(2):87–90.
1. Gorelov A.V., Usenko D.V. Effect of probiotic product «Actimel» on state of health of children. Issues of modern pediatrics. 2003; 4(2):87–90.
2. Горелов АВ, Усенко ДВ, Елезова ЛИ, и др. Использование пробиотических продуктов в лечении кишечных инфекций у детей. Вопросы современной педиатрии. 2005; 2 (4):47–52.
2. Gorelov AV, Usenko DV, Elezova LI, et al. Application of probiotic products in treatment of intestinal infections at children. Issues of modern pediatrics. 2005; 2(4):47–52.
3. Парфенов АИ, Ручкина ИН, Царегородцева ТМ, Серова ТИ. Клиническая эффективность продукта питания «Актимел» у больных синдромом раздраженного кишечника с преобладанием поносов. Эксперим клин гастроэнтерол. 2005; 5:45–52.
3. Parfenov AI, Ruchkina IN, Tsaregorodtseva TM, Serova TI. Clinical efficacy of nutrient «Actimel» in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. Eksperim klin gastroenterol. 2005; 5:45–52.
4. Радзинский ВЕ, Ордианц ИМ. Роль Actimel в восстановлении нарушенного микробиоценоза половых органов беременных. Фарматека. 2006; 2:62–5.
4. Radzinsky VE, Ordiansky IM. The role of Actimel in restoration of microbiocenosis disorders of genitalia in pregnant women. Farmateka. 2006; 2:62–5.
5. Agarwal SK, Bhasin SK. Feasibility studies to control acute diarrhoea in children by feeding fermented milk preparations Actimel and Indian Dahi. Eur J Clin Nutr. 2002 Dec;56 Suppl 4:56–9.
6. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation // Aliment Pharmacol Ther. 2008 Sep 17 [Epub. ahead of print].
7. Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, et al. Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. BMC Microbiol. 2010; 10:316.
8. Arpi M, Vancanneyt M, Swings J, Leisner JJ. Six cases of lactobacillus bacteraemia: Identification of organisms and antibiotic susceptibility and therapy. Scand J Infect Dis. 2003; 35 (6–7):404–8.
9. Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. Gut. 2006; 55:1512–20.
10. Aubin JT, Remigy M, Verseil L, et al. Пробиотический ферментированный молочный продукт усиливает иммунный ответ на противогриппозную вакцинацию у пожилых людей/ Международном конгрессе по иммунологии (ICI), Рио-де-Жанейро, Бразилия, август 2007 г.
11. Bodera P., Chcialowski A. Immunomodulatory Effect of Probiotic Bacteria. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery. 2009; 3:58–64.
12. Boge T, Remigy M, Vaudaine S, et al. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. Vaccine. 2009 Sep 18; 27 (41):5677–84.
13. Chiang BL, Sheih YH, Wang LH, et al. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (Bifidobacterium lactis HN019): optimization and definition of cellular immune responses. Eur J Clin Nutr. 2000; 54:849–55.
14. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. World J Gastroenterol. 2010; 16 (1):69–75.
15. Claisse O, Lonvaud-Funel A. Primers and a specific DNA probe for detecting lactic acid bacteria producing 3-hydroxypropionaldehyde from glycerol in spoiled ciders. J Food Prot. 2001; 64 (6):833–7.
16. Cobo Sanz JM, Mateos JA, Munoz Conejo A. Effect of Lactobacillus casei on the incidence of infectious conditions in children. Nutr Hosp. 2006; 21 (4):547–51.
17. Cookson WOCM, Moffatt MF. Asthma: An epidemic in the absence of infection? Science. 1997; 275:41–2.
18. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, et al. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. Curr Issues Mol Biol. 2008; 10 (1):37–54.
19. Denholm J, Horne K, McMahon J, et al. Yoghurt consumption and damaged colonic mucosa: A case of Lactococcus lactis liver abscess in an immunocompetent patient. Scand J Infect Dis. 2006; 38:739–41.
20. De Paula JA, Carmuega E, Weill R. Effect of the ingestion of a symbiotic yogurt on the bowel habits of women with functional constipation. Acta Gastroenterol. Latinoam. 2008; 38 (1):16–25.
21. Drouault-Holowacz S, Bieuelet S, Burckel A, et al. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterol Clin Biol 2008; 32 (2): 147–52.
22. Dykstra NS, Hyde L, Adawi D, et al. Pulse Probiotic administration induces repeated small intestinal MUC3 expression in rats. Pediatr Res. 2011; 69:206–11.
23. Ewaschuk J, Diaz H, Meddings L, et al. Secreted bioactive factors from Bifidobacterium infantis enhance epithelial cell barrier function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008; 295:1025–34.
24. Food and Agriculture Organization, World Health Organization. The Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization Joint FAO/WHO Working Group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. FAO/WHO Report No. 4-30-2002.
25. Fujiya M, Musch MW, Nakagawa Y, et al. The Bacillus subtilis quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter. Cell Host Microbe. 2007; 1:299–308.
26. Ghadimi D, Fölster-Holst R, de Vrese M, et al. Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects. Immunobiology. 2008; 213 (8):677–92.
27. Gluck U, Gebbers JO. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, and beta-hemolytic streptococci). Am J Clin Nutr. 2003; 77:517–20.
28. Guillemard E, Tanguy J, Flavigny A, et al. Effects of consumption of a fermented dairy product containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 on common respiratory and gastrointestinal infections in shift workers in a randomized controlled trial. J Am Coll Nutr. 2010; 29 (5):455–68.
29. Guillemard E, Tondu F, Lacoïn F, Schrezenmeier J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. Br J Nutr. 2010 Jan; 103 (1):58-68.
30. Hasler CM, Brown AC. Academy of Nutrition and Dietetics. «Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: functional foods.» J Am Diet Assoc. 2009 Apr;109 (4):735-46.
31. Hatakka K, Saxelin M. Probiotics in intestinal and non-intestinal infectious diseases – Clinical evidence. Curr Pharm Des. 2008; 14 (14):1351–67.
32. Hickson M, D'Souza A, Muthu N, et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ. 2007; 335:80–5.
33. Isolauri E. Studies on Lactobacillus GG in food hypersensitivity disorders. Nutr Today Suppl. 1996; 31:285–315.
34. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, et al. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG. Vaccine. 1995; 13:310–2.
35. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, et al. Probiotics: effects on immunity. Am J Clin Nutr. 2001; 73 (2 Suppl): 444–50.
36. Kaila M, Isolauri E, Soppa E, et al. Enhancement of

- the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res*. 1992; 32:141–4.
37. *Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S*, et al. Comparative genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pili containing a human-mucus binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106:17193–8.
 38. *Kankaanpää P, Sütas Y, Salminen S, Isolauri E*. Homogenates derived from probiotic bacteria provide down-regulatory signals for peripheral blood mononuclear cells. *Food Chem*. 2003; 83:269–77.
 39. *Khailova L, Mount PSK, Arganbright KM*, et al. *Bifidobacterium bifidum* reduces apoptosis in the intestinal epithelium in necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 299:1118–27.
 40. *Kiessling G, Schneider J, Jahreis G*. Long term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56(9):843–9.
 41. *Lenoir-Wijnkoop I, Sanders ME, Cabana MD*, et al. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. *Nutr Rev*. 2007; 65(11):469–89.
 42. *Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY*, et al. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1994; 10:55–63.
 43. *Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandstrom PA*, et al. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis. *PLoS ONE*. 2009; 4:4512.
 44. *Madsen KL*. Enhancement of Epithelial Barrier Function by Probiotics. *J Epithelial Biol. Pharmacol*. 2012; 5 (Suppl 1-M8):55–9.
 45. *Madsen K, Cornish A, Soper P*, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001; 12:580–91.
 46. *Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M*, et al. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 20:333–9.
 47. *Marcos A*, et al. The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN 114-001 on the immune response of subjects under academic examination stress. *Eur J Nutr*. 2004 Dec; 43(6):381–9.
 48. *Mathias A, Duc M, Favre L*, et al. Potentiation of polarized intestinal Caco-2 cell responsiveness to probiotics complexed with secretory IgA. *J Biol Chem*. 2010; 285:33906–13.
 49. *Meance S*, et al. Recent advance in the use of functional foods: Effect of the commercial fermented milk with *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 and yogurt strains on gut transit time in the elderly. *Microb. Ecology Health Dis*. 2003; 15:15–22.
 50. *Merenstein D, Murphy M, Fokar A*, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jul; 64(7):669–77.
 51. *Meyer AL, Elmadfa I, Herbacek I, Micksche M*. Probiotic, as well as conventional yogurt, can enhance the stimulated production of proinflammatory cytokines. *J Hum Nutr Diet*. 2007; 20(6):590–8.
 52. *Pagnini C, Saeed R, Bamtas G*, et al. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107:454–9.
 53. *Parra D, Martinez de Morentin B, Cobo JM*, et al. Monocyte function in healthy middle-aged people receiving fermented milk containing *Lactobacillus casei*. *J Nutr Health Aging*. 2004; 8(4):208–11.
 54. *Parvez S, Malik KA, AhKang S, Kim H-Y*. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol*. 2006; 100:1171–85.
 55. *Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER*, et al. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Prac*. 2000; 54(9):568–71.
 56. *Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER*, et al. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Prac*. 1999; 53(3):179–84.
 57. *Pelto L, Isolauri E, Lilius EM*, et al. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28(12):1474–9.
 58. *Pelto L, Salminen S, Lilius EM*, et al. Milk hypersensitivity – key to poorly defined gastrointestinal symptoms in adults. *Allergy*. 1998; 53:307–10.
 59. *Pereg D*, et al. The effect of fermented yogurt on the prevention of diarrhea in a healthy adult population. *Am J Infect Control*. 2005 Mar; 33(2):122–5.
 60. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation, 2008. Интернет-сайт http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf.
 61. *Pujol P*, et al. The effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* on the immune response to exercise. *Training and Rehab*. 9:209–23.
 62. *Resta-Lenert S, Barrett KE*. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut*. 2003; 52:988–97.
 63. *Rinne M, Kalliomaki M, Arvilommi H*, et al. Effect of probiotics and breastfeeding on the *Bifidobacterium* and *Lactobacillus/enterococcus* microbiota and humoral immune responses. *J Pediatr*. 2005; 147:186–91.
 64. *Rochet V*, et al. Effects of orally administered *Lactobacillus casei* DN-114 001 on the composition or activities of the dominant faecal microbiota in healthy humans. *Br J Nutr*. 2006; 95:421–9.
 65. *Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M*, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21:411–6.
 66. *Saavedra JM, Bauman NA, Oung I*, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994; 344:1046–9.
 67. *Salca S, Villena J, Alvarez S*. Immunomodulatory activity of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from goat milk: Impact on intestinal and respiratory infections. *Int J Food Microbiol*. 2010; 141(1–2):82–9.
 68. *Schiffrin EJ, Rochat F, Link-Amster H*, et al. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci*. 1994; 78:491–7.
 69. *Sykora J, Malan A, Zahlava J*, et al. Gastric emptying of solids in children with *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative non-ulcer dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39:246–52.
 70. *Tabbers MM, Chmielewska A, Roseboom MG*, et al. Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on constipation in childhood: a multicentre randomised controlled trial (NTRTC: 1571). *BMC Pediatr*. 2009; 18(9):22.
 71. *Tao Y, Drabik KA, Waypa TS*, et al. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006; 290:1018–30.
 72. *Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, Antone JM*. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomized, controlled pilot study. *J Nutr Heal Agin*. 2003; 2(7):75–7.
 73. U.S. Food and Drug Administration. «Claims That Can Be Made for Conventional Foods and Dietary Supplements». Accessed August 16, 2011. Интернет-сайт <http://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/LabelClaims/ucm111447.htm>.
 74. *Yan F, Cao H, Cover TL*, et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology*. 2007; 132:562–75.
 75. *Yan F, Polk DB*. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*. 2002; 277:50959–65.

УДК [616.98:329.825.22]-08

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии

В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина, И.М. Картавенко,
В.А. Киприанис, О.З. Охлобыстина, Н.В. Новожилов

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

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of functional dyspepsia

V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin, T.L. Lapina, I.M. Kartavenko, V.A. Kiprianis,
O.Z. Okhlobystina, N.V. Novozhilov

*Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution
of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»
Ministry of Health and Social Development of Russia
Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology.*

1. Введение

Вопросам *функциональной диспепсии* (ФД) в последние годы уделяется очень большое внимание. Различные аспекты этой актуальной проблемы постоянно обсуждаются в ходе проводимых ежегодно Российских гастроэнтерологических недель, детально освещаются в лекциях на сессиях Национальной школы гастроэнтерологов.

К сожалению, значительное число практикующих врачей (в частности, врачей-терапевтов, к которым прежде всего обращаются больные с симптомами диспепсии) до сих пор не приняли концепцию о функциональной диспепсии, предпочитая пользоваться в своей работе «проведенным» диагнозом хронический гастрит. («Мы

знаем о функциональной диспепсии, — говорят обычно поликлинические врачи, — но у нас нет таких больных. У нас все больные с хроническим гастритом»).

Между тем оба приведенных выше заболевания не противоречат друг другу и могут сочетаться у одного и того же больного (а на практике почти всегда сочетаются). Диагноз «хронический гастрит» — это диагноз *морфологический*. Как было многократно показано, данное заболевание не имеет какого-либо клинического эквивалента и протекает чаще всего бессимптомно. Диагноз функциональной диспепсии — это диагноз *клинический*, который отражает наличие у больного определенных симптомов,

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

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

Sheptulin Arkady A. — PhD, professor, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, str. Pogodinskaya 1, bld 1

Таблица 1

Характеристика симптомов функциональной диспепсии

Симптом	Определение
Боли в эпигастрии	Под эпигастрием понимается область, расположенная между мечевидным отростком грудины и пупочной областью и ограниченная справа и слева соответствующими среднеключичными линиями. Некоторые пациенты субъективно расценивают боли как чувство «повреждения тканей», другие могут интерпретировать свои жалобы не как боли, а как неприятные ощущения
Чувство жжения в эпигастрии	Представляет собой неприятное ощущение жара в эпигастральной области
Чувство переполнения в эпигастрии после еды	Расценивается как неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке
Раннее насыщение	Чувство переполнения желудка вскоре после начала приема пищи независимо от объема съеденного ее количества, в результате чего прием пищи не может быть завершен

возникающих не в результате сопутствующих хронических воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, а вследствие нарушений желудочной секреции, гастродуоденальной моторики, висцеральной чувствительности, нередко обусловленных нервно-психическими факторами. Правильное понимание практикующими врачами взаимоотношений между хроническим гастритом и функциональной диспепсией остается чрезвычайно важным для выработки последующей тактики обследования и лечения таких больных.

2. Определение

В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III, 2006 г.) под **функциональной диспепсией** понимают комплекс расстройств, включающих в себя боли и чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 мес) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями [52]. Подробная характеристика указанных симптомов дана в табл. 1.

О функциональной диспепсии говорят в тех случаях, когда у больного отсутствуют заболевания (язвенная болезнь, опухоли, хронический панкреатит и др.), позволяющие включить их в группу *органической диспепсии*.

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

О *синдроме боли в эпигастрии* принято говорить в тех случаях, когда у больного, по меньшей мере 1 раз в неделю, отмечаются умеренные или

выраженные боли или чувство жжения в эпигастральной области. При этом боли не носят постоянный характер, связаны с приемом пищи или возникают натощак, не локализуются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди. Названный синдром может сочетаться с постпрандиальным дистресс-синдромом.

В свою очередь, о *постпрандиальном дистресс-синдроме* можно вести речь в тех ситуациях, когда у больного, по меньшей мере несколько раз в неделю, после еды при приеме обычного объема пищи возникают чувство переполнения в эпигастральной области или раннее насыщение. При этом постпрандиальный дистресс-синдром может сочетаться с тошнотой и синдромом боли в эпигастрии.

3. Функциональная диспепсия и хронический гастрит

Диагноз «**хронический гастрит**» в настоящее время практически *перестал существовать в зарубежной гастроэнтерологии как клинический диагноз*. В западноевропейских странах этим термином пользуются сейчас только морфологи, характеризуя выраженность и прогрессирование структурных изменений *слизистой оболочки* (СО) желудка (часто в связи с инфекцией *Helicobacter pylori* [*H. pylori*]). Если же говорить о гастроэнтерологах-клиницистах, то они в своих работах при обнаружении соответствующих клинических симптомов применяют в аналогичных ситуациях термин «функциональная диспепсия», несмотря на наличие у данных пациентов эндоскопически и гистологически подтвержденных признаков хронического гастрита.

Иная картина сложилась в нашей стране. Российские врачи стационаров и поликлиник термин «функциональная диспепсия» почти никогда не применяют, и диагноз «хронический гастрит»

остаётся в терапевтической и гастроэнтерологической практике одним из наиболее популярных.

Из чего исходили создатели Римских критериев функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, когда при характеристике клинических симптомов, отмечающихся у таких больных, они стали применять вместо термина «хронический гастрит» термин «функциональная диспепсия» [53]? Из того, что *хронические воспалительные изменения слизистой оболочки желудка сами по себе не служат — вопреки прежним представлениям — причиной возникновения диспепсических жалоб.*

Хотя хронический гастрит и обнаруживается у большинства пациентов с функциональной диспепсией, он столь же часто выявляется у лиц, не предъявляющих никаких жалоб [33], а уменьшение активности хронического гастрита после проведения эрадикации *H. pylori* лишь в небольшом проценте случаев приводит к исчезновению симптомов диспепсии [55]. В свою очередь, эффективность применения антисекреторных препаратов при функциональной диспепсии не зависит от характера сопутствующих гастритических изменений [60]. Не случайно поэтому ни одна из трех современных классификаций хронического гастрита («Сиднейская», 1990; «Хьюстонская», 1994; классификация OLGA, 2008) *не содержит раздела, касающегося оценки клинических проявлений.*

Произошедшая замена диагноза «хронический гастрит» диагнозом «функциональная диспепсия» имеет как свои плюсы, так и определенные минусы. К положительным сторонам этой замены можно отнести правильное понимание природы диспепсических жалоб, предъявляемых больными хроническим гастритом, что, безусловно, способствует оптимизации проводимого лечения и улучшению его результатов, к отрицательным — *отказ от оценки имеющихся у пациентов с функциональной диспепсией морфологических изменений СО желудка.*

Что дает врачу и больному диагноз «хронический гастрит»? Этот диагноз несет информацию о морфологических процессах в слизистой желудка с позиций их значения как предраковых состояний.

В настоящее время хорошо изучена последовательность структурных изменений СО, развивающихся при ее колонизации *H. pylori* (так называемый каскад Korrea) [13]. У больных, инфицированных *H. pylori*, возникает хронический поверхностный гастрит. В дальнейшем у них постепенно (с частотой 1–3% ежегодно) начинают прогрессировать атрофические изменения, сопровождающиеся кишечной метаплазией и приводящие в конечном итоге к развитию дисплазии эпителия — предракового состояния, способствующего формированию аденокарциномы кишечного типа.

Среди всех больных с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом у 10% на фоне

атрофических изменений развивается дисплазия эпителия, а у 1–2% — рак желудка. Показано, что колонизация слизистой *H. pylori* повышает риск развития рака желудка кишечного типа (не кардиального) в 4–6 раз и 60–90% всех случаев появления злокачественных новообразований обусловлены именно этой инфекцией. Проведение эрадикационной терапии у больных хроническим гастритом дает возможность приостановить прогрессирование (а в ряде случаев даже вызвать обратное развитие) атрофических изменений и предотвратить возникновение раковой опухоли.

Сегодня широко применяется косвенная диагностика атрофических изменений СО фундального и антрального отделов желудка с помощью определения сывороточных маркеров — пепсиногена и гастрина-17 (так называемая «Гастропанель»). Обнаружение низкого уровня пепсиногена (<25 мкг/л) с высокой долей вероятности свидетельствует о выраженной атрофии СО фундального отдела. При атрофических изменениях СО антрального отдела выявляется низкий уровень базального и стимулированного гастрина-17, что обусловливается уменьшением количества G-клеток [4].

Таким образом, *указание в диагнозе о наличии у больного хронического гастрита (прежде всего его атрофических форм) абсолютно необходимо*, поскольку это позволяет правильно оценить риск развития рака желудка, определить показания к проведению эрадикационной терапии, включить пациента в соответствующую группу диспансерного наблюдения.

Чего не дает врачу и пациенту диагноз «хронический гастрит»? Во-первых, диагноз «хронический гастрит» *не несет никакой информации об имеющихся у больного каких-либо жалобах* (как уже говорилось, в большинстве случаев хронический гастрит протекает бессимптомно). Попытка выйти из положения с помощью формулировки диагноза как «хронический гастрит в стадии обострения» (при наличии симптомов диспепсии) или «хронический гастрит в стадии ремиссии» (при их отсутствии) не решает проблему, так как обострение и ремиссия хронического гастрита — понятия сугубо морфологические и не коррелируют с наличием или отсутствием клинических симптомов (бывает хронический гастрит с выраженной морфологической активностью и отсутствием клинических симптомов и, наоборот, гистологически неактивный поверхностный хронический гастрит с выраженными диспепсическими жалобами).

Во-вторых, диагноз «хронический гастрит» *не может объяснить механизм возникновения у больного симптомов диспепсии и соответственно помочь в выборе лекарственных препаратов, способствующих их устранению.* Указанные пробелы восполняет диагноз «функциональная диспепсия».

Что дает практикующему врачу диагноз функциональной диспепсии и выделение ее основных клинических вариантов? Прежде всего такой диагноз позволяет правильно понять патогенез диспепсических симптомов, которые могут отмечаться при хроническом гастрите. Это, в свою очередь, дает возможность оптимизировать лечение больных, определяя выбор тех или иных групп лекарственных средств.

Хронический гастрит, обнаруженный при эндоскопическом исследовании (желательно, чтобы он был подтвержден гистологически), и клинический симптомокомплекс, свойственный функциональной диспепсии, могут и должны комбинироваться при постановке общего диагноза и шифроваться в МКБ-10 с использованием как рубрики «Хронический гастрит», так и рубрики «Функциональное расстройство желудка», как бы это ни казалось нелогичным на первый взгляд. Например: «Хронический поверхностный антральный гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. Катаральный дуоденит. Язвенноподобный (болевого) вариант функциональной диспепсии» или «Хронический мультифокальный атрофический гастрит, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*. Дискинетический вариант функциональной диспепсии».

По такому пути — комбинация двух заболеваний — пошли, в частности, в Японии — стране, в которой наблюдается наиболее высокая частота рака желудка и где в отличие от европейских государств клиницисты не отказались от диагноза хронического гастрита. Однако японские врачи по сравнению с российскими не ограничиваются констатацией той или иной формы обнаруженного хронического гастрита, а дополняют его — при наличии клинических симптомов — указанием на соответствующий вариант функциональной диспепсии, признавая тем самым, что эти симптомы не связаны с имеющимся у пациента хроническим гастритом.

4. Эпидемиология

Симптомы диспепсии принадлежат к числу наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических жалоб. По данным популяционных исследований, проведенных в Северной Америке, Европе и Австралии, их общая распространенность среди населения колеблется от 7 до 41% и составляет в среднем около 25% [33, 52, 57]. Эти цифры относятся к так называемой «необследованной диспепсии» (*uninvestigated dyspepsia*), включающей в себя как органическую, так и функциональную форму болезни.

По разным сведениям, за медицинской помощью обращается лишь каждый второй—четвертый пациент с синдромом диспепсии. Эти больные составляют около 2–5% приходящих на прием

к врачам общей практики [21, 42]. Среди всех предъявляемых при этом гастроэнтерологических жалоб на долю симптомов диспепсии приходится 20–40% [28]. Примерно треть пациентов с синдромом диспепсии обращается к гастроэнтерологу, меньшая часть — к врачам других специальностей (нутрициологам, гомеопатам, иглорефлексотерапевтам, психиатрам).

Приводимые в литературе сравнительные данные о распространенности рассматриваемой патологии среди мужчин и женщин неоднозначны. Все же в настоящее время преобладает точка зрения, что в отличие от таких функциональных расстройств, как *синдром раздраженного кишечника* (СРК), синдром функциональной абдоминальной боли, функциональные запоры и др., которые чаще встречаются у женщин, показатели обнаружения функциональной диспепсии среди мужчин и женщин существенно не различаются.

Высокая распространенность синдрома диспепсии определяет и большие расходы, которые несет здравоохранение на обследование и лечение таких пациентов. Почти 25% больных с ФД обращаются к врачу более 4 раз в год [29]. Они в 2,6 раза чаще берут больничный лист по сравнению с другими работниками [40] и пребывают в течение года на больничном листе на 3–4 нед больше по сравнению со средними показателями, рассчитанными для всего населения [38].

5. Этиология

Условия, способствующие развитию функциональной диспепсии, остаются пока недостаточно изученными.

Определенная роль отводится *наследственным факторам*. Было показано, что у детей с функциональными желудочно-кишечными нарушениями родители достоверно чаще страдают функциональными гастроинтестинальными заболеваниями, чем родители детей без упомянутых нарушений, причем в значительной части случаев наблюдается совпадение вариантов функциональных желудочно-кишечных расстройств у детей и родителей [10].

Проведен ряд исследований по изучению роли полиморфизма некоторых генов в развитии ФД. Установлено, в частности, что в возникновении данного заболевания может иметь значение полиморфизм гена *GN-β3*. Риск развития диспепсии (особенно дискинетического варианта) у лиц с генотипом *GN-β3* CC оказывается в 2 раза выше, чем у людей с генотипами ТТ или ТС. Высказано предположение, что при наличии генотипа *GN-β3* CC может нарушаться чувствительность рецепторов к нейротрансмиттерам, стимулирующим двигательную функцию желудка (например, 5-НТ₄-рецепторов — к серотонину), и замедляться опорожнение желудка [20].

Алиментарные погрешности играют, по мнению большинства гастроэнтерологов, скромную роль в развитии ФД. Однако многие больные избегают приема определенных пищевых продуктов из-за возможного последующего усиления диспепсических расстройств. Хуже всего такие пациенты переносят красный перец, лук, майонез, орехи, цитрусовые, шоколад, кофе, газированные напитки [18, 21].

Курение, по некоторым данным, повышает риск развития диспепсии в 2 раза [8], а его прекращение, напротив, ведет к нормализации двигательной функции желудка [25].

В последние годы было предложено выделять вариант ФД, этиологически связанный с *перенесенной пищевой токсикоинфекцией* (так называемая «постинфекционная» функциональная диспепсия). Согласно результатам обследования 150 больных, перенесших острый инфекционный гастроэнтерит, постинфекционная ФД возникает у 20% пациентов [45]. Полагают, что этот вариант протекает с нарушением аккомодации фундального отдела желудка, обусловленным дисфункцией НО-зависимых нейронов, а также с замедлением эвакуации из желудка [14].

Важную роль в развитии ФД могут играть *психосоциальные факторы*. Установлено, что почти у всех пациентов развитию заболевания или ухудшению его течения предшествует хотя бы один из жизненно значимых хронических стрессовых факторов (семейных, производственных, финансовых, жилищных и др.) [33].

У больных с ФД в анамнезе чаще отмечаются элементы физического насилия в детские годы (unhappy childhood [«несчастливое детство»]), а также эпизоды сексуального принуждения. Таким пациентам в последующем свойственно более частое обращение за медицинской помощью [54]. У них выявляется более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми лицами и обнаружена взаимосвязь с данными психопатологическими нарушениями ряда диспепсических симптомов [29, 32].

Наши собственные результаты психиатрического обследования с применением шкал Бека и Гамильтона показали, что психопатологические нарушения, выявлявшиеся у всех пациентов с ФД, укладываются в картину соматоформного расстройства. У всех больных согласно полученным данным наблюдались признаки депрессии. При этом отмечался значительный удельный вес нарушений, которые считаются эквивалентами депрессии и тревоги и которые можно охарактеризовать как «депрессия без депрессии» или «маскированная депрессия» [3].

В течение длительного времени велась дискуссия о возможной роли инфекции *H. pylori* в развитии функциональной диспепсии. По данным большинства авторов, *H. pylori* у таких паци-

ентов диагностируется чаще (60–65% случаев), чем в контрольной группе (35–40%) [9]. Однако проведенные исследования продемонстрировали отсутствие какой-либо связи между указанной инфекцией и наличием при ФД нарушений двигательной функции желудка и висцеральной чувствительности, а также выраженностью диспепсических жалоб и свидетельствовали о невысокой клинической эффективности эрадикационной терапии, которая, как правило, не приводит к исчезновению диспепсических симптомов у этих больных [55, 61].

6. Патогенез

Патогенетические звенья функциональной диспепсии включают в себя нарушения секреции соляной кислоты, расстройства гастродуоденальной моторики и изменение висцеральной чувствительности.

Роль **кислотно-пептического фактора** при данной патологии оценивается неоднозначно. Средний уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты у многих больных остается в пределах нормы, хотя у части пациентов с язвенноподобным вариантом заболевания он может приближаться к таковому у больных язвенной болезнью *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) [15]. Выдвинуто предположение, что, возможно, у больных с ФД имеется повышенная чувствительность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к соляной кислоте, особенно при увеличении времени ее пребывания в ДПК [21, 43].

Эффективность ингибиторов протонной помпы у больных с язвенноподобным вариантом ФД подтверждает предположение о том, что по крайней мере у данных пациентов кислотно-пептический фактор может играть важную роль в индуцировании клинических симптомов.

Результаты изучения кислотообразующей функции желудка, полученные нами с помощью модифицированной 3-часовой рН-метрии с определением рН в антральном отделе и теле желудка, а также в двенадцатиперстной кишке, различались между собой в группах больных с язвенноподобным и дискинетическим вариантами ФД [2]. Средний уровень рН в теле желудка оказался наиболее низким у больных с язвенноподобным вариантом течения заболевания, у которых он был достоверно ниже, чем у пациентов с дискинетическим вариантом, и приближался к таковому при язвенной болезни ДПК. Кроме того, у больных с язвенноподобным вариантом ФД, как и у пациентов с язвенной болезнью, отмечались субкомпенсированные нарушения оцелачивающей функции антрального отдела желудка, которые отсутствовали у больных с дискинетическим вариантом.

Что касается результатов определения рН в двенадцатиперстной кишке, то у больных с дис-

кинетическим вариантом диспепсии даже минимальные показатели интрадуоденального pH были в 2 раза выше соответствующих минимальных значений pH в группе пациентов с язвенноподобным вариантом. Пики избыточного закисления в просвете кишки (снижение pH < 3) встречались у больных с язвенноподобным вариантом вдвое чаще (40%), чем у пациентов с дискинетическим вариантом (20%), хотя и достоверно реже, чем у больных язвенной болезнью ДПК (93%).

Таким образом, на основании полученных данных можно было сделать заключение о том, что высокая кислотная продукция и нарушение ощелачивания в антральном отделе желудка у больных с язвенноподобным вариантом ФД могут играть роль в возникновении основного клинического симптома — боли в эпигастриальной области. В свою очередь, гипо- и анацидный тип pH-грамм у больных с дискинетическим вариантом заболевания может быть отражением не только снижения желудочной секреции, но и наличия эпизодов дуодено-гастрального рефлюкса, приводящих к «защелачиванию» содержимого в просвете тела и антрального отдела желудка.

Одним из важнейших патогенетических факторов функциональной диспепсии служат различные **расстройства двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки**. Так, было показано, что у 40–60% больных с ФД отмечаются нарушения аккомодации (способности фундального отдела расслабляться после приема пищи), в результате чего адекватного расслабления проксимального отдела не происходит. Это приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел желудка, его растяжению и появлению чувства раннего насыщения [51, 59].

Исследования с помощью электрогастрографии показали, что у 36–66% больных с ФД обнаруживаются **нарушения миоэлектрической активности желудка**, проявляющиеся тахи- и брадикастрией [12, 31]. К другим нарушениям относятся **ослабление моторики антрального отдела желудка**, а также нарушения **антродуоденальной координации** (синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела), что имеет следствием **замедление эвакуации желудочного содержимого** и появление чувства переполнения в подложечной области [14, 31, 44, 48].

Существенное место в патогенезе ФД занимает повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки желудка и ДПК к растяжению (так называемая **висцеральная гиперчувствительность**). Установлено, что у таких больных боли в эпигастриальной области возникают при значительно меньшем повышении внутрижелудочного давления по сравнению со здоровыми лицами [53]. Висцеральная гиперчувствительность выявляется у 34–65% пациентов с ФД и коррелирует

с выраженностью симптомов диспепсии [11, 24, 27, 50].

У разных больных в качестве ведущих звеньев патогенеза могут выступать различные факторы. Так, у многих пациентов с болевым (язвенноподобным) вариантом ФД основным фактором, вызывающим боли в эпигастрии, следует считать гиперсекрецию соляной кислоты. При дискинетическом варианте таким фактором могут служить изменения моторики желудка и ДПК, а также висцеральной чувствительности. Очень важно в каждом конкретном случае выделять ведущее патогенетическое звено, поскольку оно определяет основное направление последующего лечения.

7. Диагноз и дифференциальный диагноз

Анализируя приводившиеся выше диагностические критерии, необходимо отметить их главную особенность — *они не являются специфичными для функциональной диспепсии и могут встречаться при многих других заболеваниях*. Поэтому **диагноз функциональной диспепсии — это диагноз исключения, который может быть поставлен только после тщательного обследования больного**.

Ниже представлены основные заболевания, входящие в группу органической диспепсии, которые следует исключать при постановке диагноза функциональной диспепсии. К ним относятся [21]:

Эндогенные заболевания

Частые

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)*

Менее частые

- заболевания желчевыводящих путей
- хронический панкреатит

Редкие

- злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы, толстой кишки
- другие инфильтративные поражения желудка
- синдром мальабсорбции
- сосудистые мальформации

Экзогенные поражения

- лекарственные — после применения *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), антибиотиков, теофиллина, препаратов наперстянки, железа

- вследствие употребления алкоголя

Другие

- сахарный диабет
- гипер- или гипотиреоз
- гиперпаратиреоз
- электролитные нарушения
- заболевания соединительной ткани
- заболевания печени

При проведении дифференциального диагноза между функциональной диспепсией и ГЭРБ необходимо помнить и о частом сочетании между собой этих двух заболеваний. В последних Римских критериях III было подчеркнуто, что наличие ГЭРБ не исключает диагноза ФД, особенно если симптомы, свойственные синдрому боли в эпигастрии и постпрандиальному дистресс-синдрому, сохраняются после курса антисекреторной терапии [52].

В ряде случаев возникают сложности при разграничении функциональной диспепсии с *глутеновой энтеропатией (целиакией)*. Мета-анализ 15 исследований, посвященных возможной связи этих заболеваний, позволил сделать вывод, что частота серологических маркеров целиакии (антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе) у больных с синдромом диспепсии составила 7,9% и превышала (правда, статистически недостоверно) соответствующие показатели в контрольной группе (3,9%). По мнению авторов, эти результаты свидетельствуют о целесообразности включения целиакии в круг дифференциально-диагностического поиска у больных с симптомами диспепсии [17].

Синдром диспепсии может встречаться у больных *сахарным диабетом* (чаще всего вследствие диабетического гастропареза), *системной склеродермией*, у пациентов с *инфильтративными поражениями желудка* (при болезни Менетрие, болезни Крона, амилоидозе, саркоидозе), а также при *приеме лекарственных препаратов* (в первую очередь, при НПВП-ассоциированной гастропатии), *алкогольной гастропатии*, *хронической сердечной недостаточности* (конгестивная гастропатия), *хронической почечной недостаточности*, *гипер- и гипотиреозе*, *гиперпаратиреозе*, *хронической надпочечниковой недостаточности*, *лучевой болезни*, *постваготомических расстройствах* и других заболеваниях, а также *при беременности*.

В числе заболеваний, требующих проведения дифференциального диагноза с ФД, часто упоминается и *идиопатический гастропарез*. Этим термином обозначают функциональное расстройство желудка, в основе которого лежит нарушение его эвакуаторной функции и которое проявляется чувством переполнения в подложечной области, тошнотой и повторными эпизодами рвоты. Данное заболевание чаще всего встречается у женщин молодого возраста. Нарушение эвакуаторной функции у них нередко может быть обусловлено психопатологическими факторами (в частности, скрыто протекающей депрессией).

В Римских критериях II (1998 г.) тошнота рассматривалась как симптом функциональной диспепсии. Однако в Римских критериях III этот симптом — с учетом обычно его центрального или психогенного происхождения — выделен

в самостоятельную рубрику функциональных гастродуоденальных расстройств, именуемую *хронической идиопатической тошнотой*. В качестве других функциональных гастродуоденальных расстройств в Римских критериях III приводятся также функциональная рвота, синдром циклической рвоты, аэрофагия, чрезмерная отрыжка и синдром руминации [52].

О *синдроме хронической идиопатической тошноты* принято говорить в тех случаях, когда у больных на протяжении последних 3 мес при общей продолжительности жалоб не менее 6 мес несколько раз в неделю возникает неприятное ощущение тошноты, обычно не сопровождающееся рвотой, при этом не удается выявить серьезных изменений при гастродуоденоскопии или метаболических нарушений. Хроническая идиопатическая тошнота может сочетаться с синдромом функциональной диспепсии.

Диагноз *функциональной рвоты* устанавливается при наличии у пациента на протяжении последних 3 мес (при общей длительности жалоб более 6 мес) одного или большего числа эпизодов рвоты в неделю, при отсутствии признаков руминации, других расстройств, связанных с приемом пищи, серьезной психической патологии, а также рвоты, искусственно вызываемой самим больным, заболеваний центральной нервной системы или метаболических нарушений.

Диагностические критерии *синдрома циклической рвоты* включают в себя стереотипные эпизоды рвоты с острым началом и продолжительностью менее 1 нед, возникающие 3 и более раз на протяжении последнего года при отсутствии в промежутках между этими эпизодами тошноты и рвоты. Дополнительным критерием служит семейный анамнез с наличием у родственников больного головных болей по типу мигрени. Диагноз ставится после исключения органических причин нарушения эвакуации из желудка (гастропареза, синдрома тонкокишечной псевдообструкции и др.), а также метаболических нарушений и заболеваний центральной нервной системы.

Под *аэрофагией* понимают беспокоящие пациента эпизоды повторной отрыжки, возникающие несколько раз в неделю, сопровождающиеся объективными признаками заглатывания воздуха и отмечающиеся в течение последних 3 мес при общей длительности жалоб не менее 6 мес. *Неспецифическая чрезмерная отрыжка* отличается от аэрофагии отсутствием объективных признаков заглатывания воздуха. Она может сочетаться с функциональной диспепсией, возникающей на фоне повышенной чувствительности стенки желудка к растяжению.

Синдром руминации представляет собой постоянно существующую или периодически возникающую регургитацию пищи в полость рта с

последующим сплевыванием или повторным пережевыванием и глотанием.

Синдром раздраженного кишечника часто упоминается в перечне заболеваний, которые следует дифференцировать с функциональной диспепсией. Однако, учитывая, что клиническая картина СРК существенно отличается от таковой при ФД (наличием связи болей в животе с актом дефекации, после которого боли исчезают или уменьшаются, а также с обязательным нарушением функции кишечника в виде запоров, диареи или чередования запоров и диареи), правильнее говорить не о дифференциальном диагнозе ФД и СРК, а о частом сочетании этих двух функциональных заболеваний, имеющих общие механизмы патогенеза. В таких случаях чаще отмечается дискинетический вариант ФД и обстипационный вариант СРК. При их дальнейшем течении в разные периоды у одного и того же больного на передний план в клинической картине могут выступать попеременно то симптомы СРК, то симптомы ФД.

Функциональная диспепсия часто сочетается и с другими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — *функциональной изжогой, функциональным метеоризмом, функциональными запорами, функциональной диареей, синдромом функциональной абдоминальной боли.*

Нередким является также сочетание ФД с различными «негастроэнтерологическими» функциональными синдромами — хроническими тазовыми болями, болями в грудной клетке некардиального происхождения, головными болями напряжения, синдромом фибромиалгии, синдромом хронической усталости и пр. [39].

Методы исследования при постановке диагноза и проведении дифференциального диагноза можно разделить на основные, которые следует применять у всех больных с синдромом диспепсии, и дополнительные, назначение которых определяется специальными показаниями.

К числу основных методов относятся клинический и биохимический анализы крови, анализ кала, гастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование, диагностика инфекции *H. pylori*.

Проведение *гастродуоденоскопии* позволяет исключить заболевания желудка и ДПК, наиболее часто протекающие с симптомами диспепсии (эрозивно-язвенные поражения, рубцово-язвенные изменения, вызывающие нарушения эвакуаторной функции, новообразования и др.), выявить сопутствующие изменения слизистой оболочки пищевода (рефлюкс-эзофагит), расстройства моторики желудка и ДПК (дуоденогастральный рефлюкс). Важным преимуществом гастродуоденоскопии служит возможность проведения биопсии с последующим установлением морфологического варианта сопутствующего хронического гастрита и дуоденита.

Ультразвуковое исследование позволяет уточнить состояние печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Кроме того, с помощью специальной методики (после приема больным 200–300 мл теплой воды) можно получить ориентировочную информацию о тонусе и перистальтике желудка. При этом эвакуаторную способность определяют по ритмичному сокращению привратника и изменению объема заполненного жидкостью желудка.

Для диагностики *инфекции H. pylori* используются различные методы (серологический, морфологический, быстрый уреазный тест, дыхательный тест, определение антигена *H. pylori* в кале, определение ДНК *H. pylori* в кале и СО желудка с помощью полимеразной цепной реакции и др.). Достоверность исследования повышается при одновременном применении нескольких методов, что позволяет избежать ложноотрицательных результатов.

К дополнительным методам относятся рентгенологическое исследование желудка и ДПК, внутрижелудочная рН-метрия, суточное мониторирование рН в пищеводе, исследование двигательной функции желудка (сцинтиграфия, электрогастрография, манометрия), компьютерная томография и т. д.

Большое внимание при проведении дифференциального диагноза уделяется выявлению так называемых «*симптомов тревоги*» (лихорадка, выраженное похудание, кровь в кале, анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ и др.), обнаружение которых исключает диагноз функциональной диспепсии и требует проведения тщательного обследования для исключения серьезного органического заболевания.

8. Лечение и прогноз

Лечение при обнаружении функциональной диспепсии включает в себя общие мероприятия по нормализации образа жизни и характера питания, применение лекарственных препаратов, а в ряде случаев и психотерапевтических средств.

Общие мероприятия предполагают выявление причин, заставивших обратиться за медицинской помощью (снижение качества жизни, боязнь опухолевого заболевания и пр.), тщательный сбор медицинского, социального и семейного анамнезов, установление доверительных отношений с больным с разъяснением механизмов возникновения у него симптомов функциональной диспепсии, анализ роли алиментарных факторов (желательно на основании ведения пациентом «пищевого дневника») и др. Выполнение данных рекомендаций способствует значительному повышению эффективности лечения.

Больным с ФД рекомендуется частое (6 раз в день) дробное питание небольшими порциями с ограничением жирной и острой пищи, а также

кофе. Желателен отказ от курения, употребления алкоголя, приема НПВП. Хотя такие пациенты нередко прибегают к приему антацидных препаратов, контролируемые исследования не подтверждена их более высокая эффективность по сравнению с плацебо [16, 57].

Широкое применение в лечебных схемах находят **антисекреторные препараты**. Результаты нескольких мета-анализов большого числа работ, посвященных *применению H₂-блокаторов* при исследуемой патологии, свидетельствуют о их достоверно более выраженном положительном действии по сравнению с плацебо [5, 37]. При этом показатель NNT (number needed to treat – число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента исчезли жалобы) был равным 8 [52].

Ингибиторы протонной помпы оказались более эффективными в лечении рассматриваемой категории больных нежели блокаторы H₂-рецепторов гистамина. Мета-анализ 7 работ, включавших в общей сложности 3241 больного с ФД, продемонстрировал достоверно более высокую результативность применения ингибиторов протонной помпы по сравнению с плацебо (соответственно у 33 и 23% больных). При этом показатель NNT составил 7 [35]. Ингибиторы протонной помпы эффективны главным образом при болевом (язвенноподобном) варианте заболевания (особенно при ночных болях), при сочетании ФД с ГЭРБ, у больных с избыточной массой тела, но мало помогают при дискинетическом варианте [35, 56, 58]. Применяют их обычно в стандартных дозах, однако в резистентных случаях они могут быть назначены и в более высоких дозах [52].

Целесообразность проведения **эрадикации инфекции *H. pylori*** у больных с ФД длительное время ставилась под сомнение. Проведенный мета-анализ 13 работ, включавших 3168 пациентов с указанной патологией, позволил сделать заключение, что эффективность эрадикационной терапии в отношении устранения диспепсических жалоб составила 36% и практически не отличалась от эффективности плацебо (30%). При этом показатель NNT равнялся 17 [34]. Таким образом, эрадикационная терапия способствует исчезновению клинических симптомов у сравнительно небольшого числа больных.

Тем не менее, рекомендации Международного согласительного совещания «Маастрихт-3» (2005 г.) предусматривают проведение эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов с ФД (прежде всего в странах с высокой инфицированностью населения), которая – даже в случае сохранения диспепсических жалоб – способствует снижению у больных риска возникновения язвенной болезни и рака желудка [41].

В соответствии с рекомендациями указанного согласительного совещания схемой эрадикации 1-й линии остается комбинация, включающая в

себя блокаторы протонной помпы (в удвоенных дозах), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) [7]. При этом внесена существенная поправка, согласно которой эта схема не должна назначаться, если устойчивость *H. pylori* к кларитромицину в данном регионе превышает 20% (напомним, в России она составляет около 15%). Кроме того, эффективность эрадикации при применении 14-дневного курса лечения оказывается на 9–12% выше, чем при проведении этого курса в течение 7 дней. Вместе с тем рекомендациями согласительного совещания допускается проведение 7-дневных курсов эрадикации, если в конкретном регионе это дает хороший результат.

Протоколом эрадикационной терапии предусмотрен обязательный контроль ее эффективности, который проводится через 4–6 нед после окончания лечения. При сохранении *H. pylori* в слизистой оболочке желудка показано проведение повторного курса с применением другой схемы (например, квадротерапии) с последующим контролем его эффективности также через 4–6 нед.

Квадротерапия, являющаяся схемой 2-й линии, но в настоящее время разрешенная для применения и в качестве схемы 1-й линии, предполагает назначение (также в течение 10–14 дней) комбинации, включающей в себя блокаторы протонной помпы (в удвоенных дозах), тетрациклин (0,5 г 4 раза в сутки), метронидазол (по 0,5 г 2 раза в сутки) и препараты висмута (например, висмута трикалия дицитрат в дозе 0,24 г 2 раза в сутки). Применение этой схемы бывает успешным и при наличии штаммов, резистентных к метронидазолу.

В случаях неэффективности схем эрадикации 1-й и 2-й линий согласительное совещание «Маастрихт-3» предлагает практикующему врачу несколько приемлемых вариантов дальнейшей терапии. Поскольку к амоксициллину в процессе его применения не вырабатывается устойчивости штаммов *H. pylori*, возможно его повторное назначение в высоких дозах (750 мг 4 раза в сутки) в комбинации с высокими (4-кратными) дозами блокаторов протонной помпы. Другим вариантом может быть замена метронидазола в схеме квадротерапии фуразолидоном (100–200 мг 2 раза в сутки). Альтернативой служит применение комбинации блокаторов протонной помпы с амоксициллином и рифабутином (300 мг в сутки) или левофлоксацином (500–1000 мг в сутки).

В качестве резервной терапии возможен и так называемый «последовательный» (sequential) курс эрадикации, предполагающий назначение в течение первых 5 дней рабепразола (20 мг 2 раза в сутки) и амоксициллина (1000 мг 2 раза в сутки) с подключением к этой комбинации в последующие 5 дней кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) [7].

Важная роль нарушений двигательной функции желудка и ДПК в патогенезе функциональной диспепсии послужила основанием для применения в лечении таких пациентов **прокинетиков** — препаратов, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта. Мета-анализ 10 работ свидетельствовал о их более высокой эффективности по сравнению с H_2 -блокаторами и плацебо [5]. Более поздний мета-анализ, обобщивший результаты 14 исследований, включавших 1053 больных с ФД, позволил сделать заключение, что эффективность прокинетиков в лечении этого заболевания составила 61%, что значительно превышало таковую при приеме плацебо (41%). Показатель NNT оказался равным 4 [36].

Сегодня в качестве прокинетиков используются антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и новый прокинетический препарат с комбинированным механизмом действия — итоприда гидрохлорид.

Эффективность *метоклопрамида* и *домперидона* при функциональной диспепсии была подтверждена в целом ряде работ. Между тем серьезные побочные эффекты, нередко (в 25–30% случаев) возникающие при применении метоклопрамида — экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательные побочные явления со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), а также гормональный эффект (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия), значительно ограничивают использование данного препарата.

Новый прокинетик с комбинированным механизмом действия *итоприда гидрохлорид* (*ганатон*) является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации.

Как показали экспериментальные и клинические исследования, итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение. Кроме того, препарат оказывает противорвотное действие, которое реализуется благодаря взаимодействию с D_2 -допаминовыми хеморецепторами триггерной зоны.

В ходе крупного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования установлено, что через 8 нед лечения с применением итоприда гидрохлорида клинические симптомы диспепсии полностью исчезли или значительно уменьшились у 57, 59 и 64% больных, получавших препарат соответственно в дозах 50, 100 и 200 мг 3 раза в сутки, что достоверно превышало показатели при приеме плацебо (41%) [22].

Высокая эффективность итоприда гидрохлорида, в том числе в сравнительных исследованиях с метоклопрамидом, домперидоном и мотилаксом,

была продемонстрирована и другими авторами [6, 26, 46].

В нашей работе применение итоприда гидрохлорида в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед привело к полному исчезновению жалоб у 46,6% больных и значительно уменьшению их выраженности у 47,3% пациентов. При этом препарат оказывал хорошее действие и в отношении других функциональных гастроэнтерологических жалоб (тошноты, изжоги, метеоризма, нарушений стула), часто сопутствующих функциональной диспепсии [1].

Прокинетики из группы *агонистов 5-HT₄-рецепторов*, способствующие освобождению ацетилхолина за счет активации определенного подтипа серотониновых рецепторов (5-HT₄-рецепторов), локализованных в нейронных сплетениях мышечной оболочки желудка и кишечника, — *цизаприд* и *тегасерод*, первоначально продемонстрировавшие хорошее действие при лечении функциональной диспепсии, в настоящее время отозваны с фармацевтического рынка из-за выявленного при их применении повышенного риска возникновения серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Другие группы препаратов — *агонисты 5-HT₁-рецепторов* (бушпирон, суматриптан), улучшающие аккомодацию желудка после приема пищи, *агонисты мотилиновых рецепторов* (алемцинал, митемцинал, атилмотин и др.), мотилинподобный пептид *грелин* (агонист грелиновых рецепторов), *аналог гонадотропин-рилизинг гормона* леупролид, *агонисты kappa-рецепторов* (федотоцин, азидадолин), снижающие висцеральную чувствительность, и другие, находятся на стадии клинического изучения.

Известный специалист в области лечения функциональной диспепсии G. Holtmann составил сводную таблицу, в которой представил сравнительную характеристику фармакологических свойств различных прокинетиков (табл. 2) [19].

Как отметил G. Holtmann, характеризуя представленные в таблице данные, оптимальным на сегодняшний день — с позиций соотношения эффективности и риска возникновения побочных эффектов — следует считать применение итоприда гидрохлорида. Это же мнение было высказано и на специальном симпозиуме по лечению функциональной диспепсии, который проходил в 2005 г. в Монреале в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов [49].

Небольшое число работ посвящено использованию при ФД *антидепрессантов* и *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина*. Мета-анализ трех рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал способность трициклических антидепрессантов устранять симптомы функциональной диспепсии. При этом названные препараты проявляли эффективность в

Таблица 2

Сравнительная характеристика фармакологических свойств различных прокинетиков

Показатель	Итоприда гидрохлорид	Цизаприд	Мозаприд	Метоклопрамид	Домперидон
Прокинетическое действие	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное	Выраженное
Противорвотное действие	Умеренное	Отсутствует	Отсутствует	Выраженное	Умеренное
Удлинение интервала Q–T	Не вызывает	Вызывает	Не вызывает	Не вызывает	Не вызывает
Механизм действия	D ₂ -антагонист. Ингибитор ацетилхолина	5-HT ₄ -агонист	5-HT ₄ -агонист	D ₂ -антагонист. 5-HT ₄ -агонист	D ₂ -антагонист
Экстрапирамидные эффекты	Редко	Редко	Редко	Часто	Редко

субтерапевтических дозах (т. е. ниже тех, которые назначаются при лечении депрессии) [23].

Мы провели открытое рандомизированное сравнительное исследование влияния трициклического антидепрессанта доксепина и селективного ингибитора обратного захвата серотонина флувоксамина в условиях длительного (в течение 6 мес) приема [3]. Как свидетельствовали полученные результаты, данные препараты способствовали снижению уровня депрессии по шкале Гамильтона, уменьшению выраженности болей в эпигастрии и «негастроэнтерологических» (общих) жалоб.

Важная роль психосоциальных стрессовых факторов в патогенезе ФД делает потенциально возможным применение в лечении таких больных *методов психотерапии*. Однако их изучению посвящены лишь единичные работы, в связи с чем для оценки эффективности указанных методов необходимы дальнейшие контролируемые исследования [47].

Таким образом, при назначении лекарственных средств следует руководствоваться клиническим вариантом заболевания. При синдроме боли (язвенноподобном варианте ФД) целесообразно назначать антисекреторные препараты (прежде всего ингибиторы протонной помпы) в стандартных дозах. Больным с постпрандиальным дистресс-синдромом (дискинетическим вариантом) показан прием прокинетиков, в частности итоприда гидрохлорида (ганатона) в дозе 50 мг 3 раза в сутки. Продолжительность основного курса должна составлять в среднем около 4 нед. В последующем в зависимости от самочувствия пациента, наличия или отсутствия рецидивов симптомов диспепсии выбирается индивидуальная схема поддерживающей терапии (в режиме «по требованию», постоянная поддерживающая терапия в половинных дозах и т. д.). Хотя эрадикационная терапия и не способствует сама по себе устранению диспепсических симптомов, целесообразность ее проведения, как отмечалось выше, диктуется замедлением прогрессирования сопутствующего хронического гастрита, снижением риска возникновения язвенной болезни и рака желудка.

При сохранении диспепсических симптомов на фоне приема антисекреторных препаратов и прокинетиков необходимы повторная тщательная оценка имеющихся данных и решение вопроса о более углубленном обследовании. В случае подтверждения первоначального диагноза ФД могут потребоваться дополнительная консультация психиатра и назначение психофармакологического или психотерапевтического лечения [21].

Течение функциональной диспепсии и отдаленный прогноз остаются недостаточно изученными. У большинства пациентов заболевание протекает длительно, с чередованием периодов обострения и ремиссии. Примерно у одной трети больных диспепсические симптомы исчезают самостоятельно в течение года. Риск развития язвенной болезни и рака желудка при ФД не отличается от такового у лиц, не имеющих диспепсических симптомов [30, 57].

Лишь у небольшой части больных с упорными жалобами, часто обращающихся за медицинской помощью, прогноз течения заболевания менее благоприятен, поскольку применение большинства лекарственных препаратов у них оказывается недостаточно эффективным [21].

9. Заключение

Анализ источников литературы, посвященных патофизиологическим и клиническим аспектам функциональной диспепсии, показывает, что эти вопросы еще очень далеки от окончательного решения. Противоречивость в оценках роли отдельных этиологических и патогенетических факторов, недостаточная эффективность применяющихся методов лечения связаны, по-видимому, с тем, что когорта больных с рассматриваемой патологией является неоднородной как в патогенетическом, так и в клиническом отношении и выделение двух ее основных форм — синдрома боли в эпигастрии (язвенноподобного варианта) и постпрандиального дистресс-синдрома (дискинетического варианта) не исчерпывает всего многообразия клинических симптомов данного заболевания.

Пока не получила должной оценки высокая частота сочетания ФД с другими функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (в первую очередь, с синдромом раздраженного кишечника, функциональной изжогой, синдромом функциональной абдоминальной боли), с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, другими «негастроэнтерологическими» функциональными синдромами. Помимо поиска общности этиологических и патогенетических факторов при формировании названных сочетанных форм необходима разработка специальных методов обследования и лечения таких больных.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией // Фарматека. — 2009. — № 13. — С. 50–54.
- Картавенко И.М. Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у лиц с функциональной диспепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 23 с.
- Охлобыстина О.З. Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома функциональной диспепсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.
- Пюрвеева К.В., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Л. и др. Значение сывороточных показателей пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17 в диагностике атрофического гастрита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 3. — С. 48–51.
- Allescher H.-D., Böckenhoff A., Knapp G. et al. Treatment of non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of placebo-controlled prospective studies // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 36. — P. 934–941.
- Amarapurkar D.N., Rank P. Randomized, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia // J. Indian Med. Assoc. — 2004. — Vol. 102. — P. 735–760.
- Bazolli F. Choice of first line treatments to optimise eradication // H. pylori resistance and management strategies. — World Congress of Gastroenterology. — Montreal, 2005 (oral presentation).
- Boekema P.J., van Dam E.F., Bots M.L. et al. Associations between use of alcohol, coffee and smoking and functional bowel symptoms in the general dutch population // DDW — New Orleans, 1998. — Abstract A1070.
- Buckley M., O'Morain C. Prevalence of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995. — Vol. 9. — Suppl. 2. — P. 53–58.
- Buonavolonta R., Goccorullo P., Boccia G. et al. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders // Gut. — 2008. — Vol. 57. — Suppl. II. — P. 3.
- Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.-R. Antro-fundic dysfunction in functional dyspepsia // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 1202–1229.
- Camilleri M., Hasler W.I., Parkman H.P. et al. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 747–762.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process — First American Cancer Society award lecture on gastric cancer epidemiology and prevention // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 7635–7640.
- Corsetti M., Tack J. Mechanisms of functional dyspepsia and its relation to IBS // Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment / Eds. M. Camilleri, M.C. Spiller, W.B. Saunders. — London. — 2002. — P. 117–126.
- El-Omar E., Penman I., Ardill J.E. et al. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. — Gut. — 1995. — Vol. 36. — P. 534–538.
- Feinle-Bisset C., Vozzo R., Horowitz M., Talley N.J. Diet, food intake and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 99. — P. 170–181.
- Ford F.C., Ching E., Moayyedi P. Meta-analysis of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 30. — P. 28–36.
- Führer M., Vogelsang M., Hammer J. A double blind, placebo controlled study of the oral capsaicin test in patients with functional dyspepsia // Gut. — 2008. — Vol. 57. — Suppl. II. — P. 38.
- Holtmann G. Understanding functional dyspepsia & its treatment with itopride // Medical Tribune. — 2006. — 1–15 Nov.
- Holtmann G., Talley N.J. Hypothesis driven research and molecular mechanisms in functional dyspepsia: the beginning of a beautiful cooperation in research and practice? // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 593–595.
- Holtmann G., Talley N.J. Clinician's manual on managing dyspepsia. — Life Science Communications. — London, 2000. — 88 p.
- Holtmann G., Talley N.J., T.Liebregts et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 832–840.
- Jackson J.L., O'Malley P.G., Tomkins G. et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis // Am. J. Med. — 2000. — Vol. 108. — P. 65–72.
- Jones M.P., Ebert Ch.C. Bloating and somatosensory amplification in functional dyspepsia (FD) // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 63–64.
- Kadota K., Takeshima F., Yoda A. et al. Effect of smoking cessation on gastric emptying in smokers // Gut. — 2008. — Vol. 57. — Suppl. II. — P. 2.
- Kanath S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride and metaclopramide in patients with non-ulcer dyspepsia // JAMA-India. — 2003. — Vol. 2. — P. 95–98.
- Keohane J., Quigley E.M.M. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 2672–2676.
- Knill-Jones R.P. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia // Scand. J. Gastroenterol. — 1991 — Vol. 26. — Suppl. 182. — P. 17–24.
- Koloski N.A., Talley N.J., Boyce Ph.M. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a

- population-based study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 2290–2299.
30. *Lapidus L., Andersson S., Bengtsson G., Kilander A.* Prognosis of dyspepsia in women — a 24-year follow-up of a population sample // *Gut.* — 2002. — Vol. 34. — Suppl. II. — P. 106.
31. *Lin Z., Eaker E.Y., Sarosiek I., McCallum R.* Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 2384–2389.
32. *Locke G.R., Weaver A.L., Melton L.J., Talley N.J.* Psychological factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. — *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 350–357.
33. *McQuaid K.R.* Dyspepsia // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* / Ed. *M. Feldman* et al., 7th ed. — Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, 2002. — P. 102–118.
34. *Moayyedi P., Deeks J., Talley N.J.* et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2621–2626.
35. *Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N.* The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 127. — P. 1329–1337.
36. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J.* et al. Systemic review: Antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1215–1227.
37. *Mönkemüller K., Malfertheiner P.* Drug treatment of functional dyspepsia // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 2694–2700.
38. *Müller-Lissner S., Koelz H.R.* Dyspepsiefibel. — Berlin—Heidelberg—New York. — 1991. — 67 s.
39. *Nimmuan C., Rabe-Hesketh S., Wessely S., Hotopf M.* How many functional somatic syndromes? // *J. Psychosom. Res.* — 2001. — Vol. 51. — P. 549–557.
40. *Nyren O., Adami H.-O., Gustavsson S.* et al. Social economic effects of non-ulcer dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1985. — Vol. 20. — Suppl. 109. — P. 41–45.
41. *O'Morain C.* Indications for *Helicobacter pylori* infection eradication // *Maastricht-3 Guidelines for Helicobacter pylori infection.* — 13. United European Gastroenterology Week. — Copenhagen, 2005 (oral presentation).
42. *Peura D.* Meeting expectations in FD: clinical and regulatory objectives. Clinician's viewpoint // *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes.* — Abstract book. — Montreal, 2005. — P. 16–18.
43. *Samson M., Verhagen M.A., van Berge-Henegouwen G.P.* et al. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 116. — P. 515–520.
44. *Sarnelli G., Caenepeel Ph., Geypens B.* et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 783–788.
45. *Sarnelli G., De Giorgi F., Atteo E.* et al. Frequency, symptom evolution and pathophysiological correlates in prospectively identified patients with postinfectious dyspepsia // *DDW — New Orleans, 2010.* — Abstract M2010.
46. *Sawant P., Das H.S., Desai N.* et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // *JAPI.* — 2004. — Vol. 52. — P. 626–628.
47. *Soo Sh., Forman D., Delaney C., Moayyedi P.* A systemic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1817–1822.
48. *Stanghellini V., Tosetti C., Paternico A.* et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. 1036–1042.
49. *Tack J.* New therapeutic targets for FD: what, how and whom? // *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes.* — Abstract book. — Montreal, 2005. — P. 22–24.
50. *Tack J., Caenepeel P., Fischler B.* et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 121. — P. 526–535.
51. *Tack J., Piessevaux H., Coulie B.* et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 1346–1352.
52. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M.* et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.
53. *Talley N.J.* and the working team for functional gastroduodenal disorders. *Functional gastroduodenal disorders* // *The functional gastrointestinal disorders.* — Boston — New York—Toronto—London, 1994. — P. 71–113.
54. *Talley N.J., Helgeson S.L., Zinsmeister A.R.* et al. Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1040–1049.
55. *Talley N.J., Janssens L., Lauritsen K.* et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up // *Br. Med. J.* — 1999. — Vol. 318. — P. 833–837.
56. *Talley N.J., Meineche-Schmidt V., Pare P.* et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies) // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1055–1065.
57. *Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C.* et al. *Functional gastroduodenal disorders* // *Rome II. The Functional Gastrointestinal Disorders* / Ed. *D.A. Drossman*, 2th Ed. — Allen Press. — 2000. — P. 299–350.
58. *Tominaga K., Suzuki H., Umegaki E.* et al. Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia — a double-blind randomized placebo-controlled multi-center trial in Japan: The CAESAR study // *DDW — New Orleans, 2010.* — Abstract 383.
59. *Van Lelyveld N., Scheffer R., Mundt M., Samson M.* Partial gastric volumes and upper abdominal sensations in functional dyspeptic and GERD patients: a 3D ultrasonographic study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1845–1852.
60. *Warrwewijk C.J., van Oijen M.G.H., Paloheimo L.I.* et al. Influence of gastric mucosal status on success of stepwise acid suppressive therapy for dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 30. — P. 82–89.
61. *Wilhelmsen I., Haug T., Sipponen P., Berstad A.* *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 29. — P. 522–527.