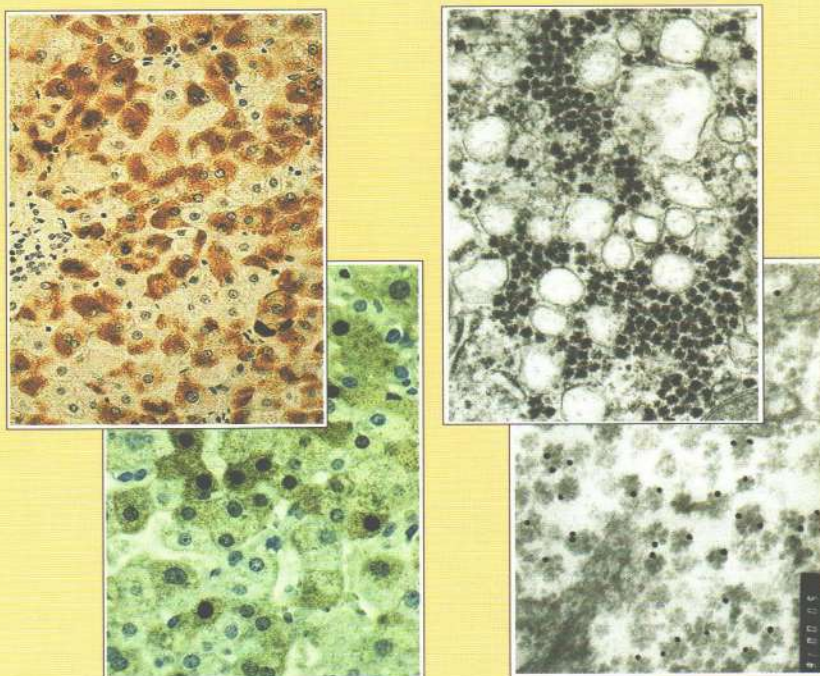


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Скрытая инфекция, вызванная вирусом гепатита В.
Пояснения на с. 58–65

№ 4

XXII
Том

2012

Лекции и обзоры

К 90-летию со дня рождения Я.С. Циммермана.....	4
<i>Я.С. Циммерман</i>	
Колоректальный рак: современное состояние проблемы.....	5
<i>И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев, Д.Н. Андреев</i>	
Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (Обзор материалов Семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели, 10–12 октября 2011 г., Москва)	17

Оригинальные исследования

<i>В.В. Цуканов, О.В. Третьякова, О.С. Амелчугова, Э.В. Каспаров, Д.В. Родина, А.В. Васютин, Н.Н. Буторин, Ю.Л. Тонких</i>	
Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярска старше 45 лет.....	27
<i>М.В. Сафонова, И.В. Козлова, В.В. Овсянникова, И.М. Кветной</i>	
Патология толстой кишки при циррозах печени.....	32
<i>Е.А. Полуэктова, С.Ю. Кучумова, В.Т. Ивашкин</i>	
Применение комбинированного препарата альверина цитрата и симетикона в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника	38

Гепатология

<i>Т.М. Игнатова</i>	
Телапревир в лечении больных хроническим гепатитом С: вопросы безопасности	47
<i>И.А. Морозов, Л.Ю. Ильченко, Н.И. Громова, И.Г. Фёдоров, И.В. Гордейчук, А.К. Княженцева, Е.А. Зверкова, М.И. Михайлов</i>	
Проблемы скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В	58

Новости колопроктологии

<i>М.А. Егоркин</i>	
Гангрена Фурнье и анаэробный парапроктит — разные клинические формы одного патологического процесса?	66
<i>П.В. Царьков, А.Ю. Кравченко, И.А. Тулина, П.Б. Цугуля</i>	
Всегда ли формирование аппаратного анастомоза при передней резекции гарантирует восстановление непрерывности кишечника?	73
<i>М.Н. Чеканов, А.М. Чеканов, И.Г. Вернер</i>	
Лигирование свищей прямой кишки в межсфинктерном слое: первые результаты	81

Обмен опытом

<i>Э.Н. Федулова, П.П. Потехин, О.В. Шумилова, Н.Ю. Широкова, О.В. Федорова, О.А. Тутина, Г.В. Медянцева, А.Р. Богомолов</i>	
Использование морфологических критериев для определения тактики ведения ребенка с язвенным колитом	84

Информация

Резюме диссертаций: информация из ВАК России.....	90
---	----

The lectures and reviews

Ya.S. Tsimmerman's 90 th birthday anniversary	4
<i>Ya.S. Tsimmerman</i>	
Colorectal cancer: state-of-the-art	5
<i>I.V. Mayev, A.A. Samsonov, N.G. Andreyev, D.N. Andreyev</i>	
The important practical results and modern lines in studying diseases of the stomach and duodenum (Review of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week proceedings, October, 10–12, 2011, Moscow)	17

Original investigations

<i>V.V. Tsukanov, O.V. Tret'yakova, O.S. Amelchugova, E.V. Kasparov, D.V. Rodina, A.V. Vasyutin, N.N. Butorin, Yu.L. Tonkikh</i>	
The prevalence of atrophic gastritis of the body of stomach at Krasnoyarsk population over 45 years of age	27
<i>M.V. Safonova, I.V. Kozlova, V.V. Ovsyannikova, I.M. Kvetnoy</i>	
Large intestinal pathology at liver cirrhoses	32
<i>Ye.A. Poluektova, S.Yu. Kuchumova, V.T. Ivashkin</i>	
Combined alverine citrate and simeticonein preparation in the treatment of irritable bowel syndrome	38

Hepatology

<i>T.M. Ignatova</i>	
Telaprevir in treatment of chronic hepatitis C: safety issues	47
<i>I.A. Morozov, L.Yu. Ilchenko, N.I. Gromova, I.G. Fyedorov, I.V. Gordeychuk, A.K. Knyazhentseva, E.A. Zverkova, M.I. Mikhaylov</i>	
Issues of occult hepatitis B virus infection	58

News of coloproctology

<i>M.A. Yegorkin</i>	
Fournier's disease and anaerobic paraproctitis – different clinical forms of same pathological process?	66
<i>P.V. Tsarkov, A.Yu. Kravchenko, I.A. Tulina, P.B. Tsugulya</i>	
Does stapled colorectal anastomosis in anterior resection always guarantee restoration of intestinal continuity?	73
<i>M.N. Chekanov, A.M. Chekanov, I.G. Verner</i>	
Ligation of fistulas of rectum in intersphincteric layer: the pilot study	81

Exchang of experience

<i>E.N. Fedulova, P.P. Potekhin, O.V. Shumilova, N.Yu. Shirokova, O.V. Fedorova, O.A. Tutina, G.V. Medyantseva, A.R. Bogomolov</i>	
Application of morphological criteria for definition of management approach for child with ulcerative colitis	84

Information

Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission	90
--	----

Учредитель:

Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:

ООО «ГАСТРО»

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

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

Информация о журнале

находится в Интернете
на сайтах

www.gastro-j.ru,
www.m-vesti.ru

Адрес:

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

Эл. почта:

editorial@gastro-j.ru

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть опу-
бликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-
ность рекламных публикаций
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала

Главный редактор

В.Т.Ивашкин

Исполнительный директор проекта

Г.Г.Пискунов

Ответственный секретарь

Т.Л.Лапина

(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

Редакционная коллегия

Е.К.Баранская

А.О.Буюверов

С.А.Булгаков

П.С.Ветшев

О.М.Драпкина

А.В.Калинин

(зам. главного редактора)

А.В. Кононов

З.А.Лемешко

А.Ф.Логинов

И.В.Маев

М.В.Маевская

(зам. главного редактора)

И.Г.Никитин

А.В.Охлобыстин

Ю.М.Панцырев

С.И.Рапопорт

А.П.Серяков

Ю.В.Тельных

А.С.Трухманов

(зам. главного редактора)

П.В.Царьков

С.А.Черныкевич

А.А.Шептулин

(зам. главного редактора)

О.С.Шифрин

Редакционный совет

С.А.Алексеев

О.Я.Бабак

Э.И.Белобородова

Э.Г.Григорян

А.Р.Златкина

Г.Ф.Коротько

С.А.Курилович

В.А.Максимов

С.Н.Маммаев

Ю.Х.Мараховский

Г.А.Минасян

О.Н.Минушкин

И.А.Морозов

Ю.Г.Мухина

А.И.Пальцев

Л.К.Пархоменко

В.Д.Пасечников

С.Д.Подымова

Г.В.Римарчук

В.И.Симоненков

А.В.Ткачев

Е.Д.Федоров

И.Л.Халиф

Г.В.Цодиков

А.В.Шапошников

Хабаровск

Харьков

Томск

Ереван

Москва

Краснодар

Новосибирск

Москва

Махачкала

Минск

Ереван

Москва

Москва

Москва

Новосибирск

Харьков

Ставрополь

Москва

Москва

Санкт-Петербург

Ростов-на-Дону

Москва

Москва

Москва

Ростов-на-Дону

Editor-in-chief

V.T.Ivashkin

Production Manager

G.G.Piskunov

Editorial Manager

T.L.Lapina

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

Editorial board

Ye.K.Baranskaya

A.O.Bueverov

S.A.Bulgakov

P.S.Vetshev

O.M.Drapkina

A.V.Kalinin

(deputy editor-in-chief)

A.V. Kononov

Z.A.Lemeshko

A.F.Loginov

I.V.Mayev

M.V.Mayevskaya

(deputy editor-in-chief)

I.G.Nikitin

A.V.Okhlobystin

Yu.M.Pantsyrev

S.I.Rapoport

A.P. Seryakov

Yu.V.Tel'nykh

A.S.Trukhmanov

(deputy editor-in-chief)

P.V.Tzar'kov

S.A.Chernyakevich

A.A.Sheptulin

(deputy editor-in-chief)

O.S.Shifrin

Editorial council

S.A.Alexeyenko

O.Ya.Babak

E.I.Byeloborodova

E.G.Grigoryan

A.R.Zlatkina

G.F.Korot'ko

S.A.Kurilovich

V.A.Maximov

S.N.Mammaev

Yu.Kh.Marakhovsky

G.A.Minasyan

O.N.Minushkin

I.A.Morozov

Yu.G.Mukhina

A.I.Pal'tsev

L.K.Parkhomenko

V.D.Pasychnikov

S.D.Podymova

G.V.Rimarchuk

V.I.Simonenkov

A.V.Tkachev

Ye.D.Fedorov

I.L.Khalif

G.V.Tsodikov

A.V.Shaposhnikov

Khabarovsk

Kharkov

Tomsk

Yerevan

Moscow

Krasnodar

Novosibirsk

Moscow

Machachkala

Minsk

Yerevan

Moscow

Moscow

Moscow

Novosibirsk

Kharkov

Stavropol

Moscow

Moscow

Saint-Petersburg

Rostov-on-Don

Moscow

Moscow

Moscow

Rostov-on-Don

УДК 616.3(092 Циммерман)

К 90-летию со дня рождения Я.С. Циммермана

Ya.S. Tsimmerman's 90th birthday anniversary



1 августа 2012 г. исполнилось 90 лет со дня рождения видного отечественного ученого и клинициста, одного из ведущих гастроэнтерологов нашей страны, заслуженного деятеля науки РФ **Якова Сауловича Циммермана**.

В 1941 г. Я.С. Циммерман, будучи студентом Московского института инженеров связи, добровольцем вступил в Красную

Армию и прошел всю Великую Отечественную войну вначале рядовым бойцом, а после ранения и окончания краткосрочных курсов военных фельдшеров — в качестве лейтенанта медицинской службы, старшего фельдшера стрелкового батальона.

В 1950 г. Яков Саулович с отличием окончил Ижевский медицинский институт, работал участковым врачом, врачом станции скорой помощи, ассистентом кафедры пропедевтики внутренних болезней и госпитальной терапии Ижевского мединститута, руководимой известным терапевтом, профессором А.Я. Губергрицем. В 1956 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную заболеваниям желудка, желчных путей и поджелудочной железы.

С 1959 г. и по настоящее время (в течение 53 лет) работает в Пермском медицинском институте (сейчас академии), сначала доцентом кафедры пропедевтики внутренних болезней, а с 1969 г. — после защиты докторской диссертации по проблеме язвенной болезни — заведующим кафедрой факультетской терапии. В последние годы трудится в должности профессора той же кафедры.

Основным направлением научной деятельности Я.С. Циммермана является клиническая гастроэнтерология. Его работы и работы его учеников посвящены проблемам язвенной болезни (взаи-

моотношений между организмом и инфекцией *H. pylori*, роли психосоматических и иммунных нарушений и др.), вопросам лечения хронического холецистита, эрозивных поражений гастродуоденальной зоны, методам функциональной диагностики заболеваний желудка, состоянию органов пищеварения в различные периоды инфаркта миокарда и т. д.

Профессор Я.С. Циммерман — автор 16 научных монографий, среди которых особой популярностью пользуются такие, как «Очерки клинической гастроэнтерологии» (1992), «Хронический гастрит и язвенная болезнь» (2000), «Хронический холецистит и хронический панкреатит» (2002), «Клиническая гастроэнтерология» (2009), «Гастроэнтерология» (2012).

Якова Сауловича по праву можно считать создателем Пермской школы гастроэнтерологов. Под его руководством защищено 34 кандидатские и 6 докторских диссертаций.

Я.С. Циммерман ведет активную работу в рамках Российской гастроэнтерологической ассоциации. Начиная с 2002 г. им проводятся «Школы-семинары по актуальным вопросам гастроэнтерологии», научно-практические конференции для врачей-терапевтов и «Круглые столы» для гастроэнтерологов.

Яков Саулович удостоен 15 государственных наград, в их числе орден Отечественной войны I степени, медали «За отвагу», «За оборону Москвы» и др. Он является лауреатом премий имени доктора Ф.Х. Граля и имени профессора П.А. Ясницкого, Почетным гражданином г. Перми. В 2002 г. ему вручен Диплом Почетного профессора Российской гастроэнтерологической ассоциации за большой вклад в развитие клинической гастроэнтерологии.

Редколлегия «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» и все члены Российской гастроэнтерологической ассоциации сердечно поздравляют Якова Сауловича Циммермана со славным юбилеем, желают ему доброго здоровья, благополучия и новых творческих успехов.

УДК 616.348/35-006.6

Колоректальный рак: современное состояние проблемы

Я.С. Циммерман

Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития РФ

Colorectal cancer: state-of-the-art

Ya.S. Tsimmerman

Vagner Perm state medical academy of the Ministry of Health and Social Development of Russia

Цель обзора. Проанализировать современные представления о колоректальном раке (КРР).

Основные положения. По распространенности КРР занимает в настоящее время 2-е место (после рака легких) среди всех локализаций рака. Различают наследственный семейный неполипозный КРР (синдром Линча), наследственный КРР при семейном аденоматозе и спорадический (ненаследственный) КРР. Для каждой из этих категорий разработаны специальные программы скрининга. У больных язвенным колитом риск КРР зависит от давности заболевания, протяженности поражения толстой кишки, сочетания с первичным склерозирующим холангитом, наличия КРР у кровных родственников.

Заключение. Требуется дальнейшие исследования по выяснению причин и механизмов развития предраковых изменений в толстой кишке и КРР; нуждаются в совершенствовании методы хирургического и химиотерапевтического лечения больных и меры профилактики заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, лечение, профилактика.

The aim of review. To give analysis to modern concepts of *colorectal cancer* (CRC).

Original positions. CRC is the 2nd most common cause of morbidity after the lung cancer. It includes hereditary non-polyposis CRC (Lynch syndrome), hereditary CRC at familial adenomatosis and sporadic (non-hereditary) CRC. For each of these categories screening diagnostics programs are developed. At patients with ulcerative colitis the risk of CRC development depends on duration of disease, extent of the large intestine involvement, combination to primary sclerosing cholangitis and presence of blood relatives, affected by CRC.

Conclusion. Further studies to reveal causes and mechanisms of premalignant states of the large intestine and CRC are required. Methods of surgical and chemotherapeutic treatment of patients of CRC and its prophylaxis require improvement.

Key words: colorectal cancer, screening diagnostics, treatment, prophylaxis

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

Tsimmerman Yacob S. — MD, PhD, Honored Scientist of the Russian Federation, professor of faculty therapy. State educational government-financed institution of higher professional education «Perm state medical academy», Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation.

Contact information: chief@psma.ru; 660022, 614990, Perm, Kuybyshev street, 39.

Колоректальный рак (КРР), или карцинома толстой кишки (ТК), — это злокачественная опухоль, состоящая из эпителиальной ткани и поражающая слепую, ободочную и/или прямую кишку, включая ее анальный отдел.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) 1995 г. выделяют: рак ободочной кишки (шифр C18–C19) и рак прямой кишки (C20–C21.8).

Распространенность КРР

За последние десятилетия отмечен прогрессирующий рост числа больных КРР, занимающим в настоящее время 2-е место (после рака легких) среди всех локализаций рака.

Ежегодно в мире регистрируется более 800 тыс. новых (первичных) случаев КРР и 440 тыс. летальных исходов [1, 2]. Заболеваемость раком слепой и ободочной кишки достигла 11,6 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и 9,2 на 100 тыс. — среди женщин, а раком прямой кишки — 11 случаев на 100 тыс. у мужчин и 7,1 на 100 тыс. — у женщин [3, 4].

В Германии ежегодно диагностируют 50 тыс. первично выявленных заболеваний КРР. Особенно много таких больных в Дании, Ирландии и Нидерландах: 58–61 случай на 100 тыс. населения у мужчин и 40–43 случая на 100 тыс. у женщин [5–8].

В России за последние 50 лет (с 1960 по 2010 г.) число первичных заболеваний КРР выросло в 7 раз [3, 5, 9, 10]. Указывают, что за 10 лет количество больных увеличилось на 22% и достигло 46 тыс. в год [2, 3].

Важно отметить, что заболеваемость КРР гораздо выше в индустриально развитых странах Европы и Северной Америки, чем в развивающихся странах Африки, Азии и Южной Америки. В США ежегодно выявляют 150 тыс. новых случаев КРР, из них 55–60 тыс. заканчивается смертельным исходом. К 70 годам 4,4% мужчин и 3,2% женщин болеют КРР [3, 8].

В Великобритании ежегодная первичная заболеваемость КРР составляет 30 тыс., из них в 17 тыс. наступает смертельный исход. В Нидерландах регистрируется 8400 заболеваний КРР, 4400 больных умирает. В Японии за последние 20 лет (1990–2010) количество первично фиксируемых заболеваний увеличилось в 2,5 раза.

Особенно много подобных случаев зарегистрировано в крупных городах и промышленных центрах. Так, в Москве с 1996 по 2001 г. первичная заболеваемость КРР увеличилась в 1,5 раза (с 19,6 до 30 случаев на 100 тыс. жителей), а смертность — в 2 раза (с 9,1 до 19,5 на 100 тыс.) [11].

По новейшим данным [4], в европейских странах и США первичные заболевания КРР выявляются с частотой 50–75 на 100 тыс. населения, а в

России за последние 10 лет (2000–2010) ежегодно их насчитывается до 40–46 тыс.

В развитых странах опухоли чаще локализуются в ободочной кишке, чем в прямой (соотношение 2:1), в развивающихся странах это соотношение равно 1:1 [7, 11].

Таким образом, проблема КРР стала в последнее время одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, требующей самого пристального внимания исследователей.

Краткий анатомо-физиологический очерк

Толстая кишка — это дистальная часть кишечника, которая начинается у илеоцекального сфинктера (баугиниевой заслонки) и заканчивается заднепроходным отверстием, ее общая длина 1,5–2 м. ТК как бы обрамляет брюшную полость. В ней различают три основных отдела: слепую кишку с червеобразным отростком, расположенную ниже «впадения» в ТК подвздошной кишки; ободочную и прямую кишку. Ободочная кишка, в свою очередь, подразделяется на восходящую, поперечную, нисходящую и сигмовидную кишку и имеет два изгиба (печеночный и селезеночный).

Сигмовидная кишка на уровне мыса (promontorium) переходит в прямую кишку. Прямая кишка (rectum) расположена в полости малого таза, имеет длину 15–16 см и заканчивается в области промежности. В ней нет гаустр и отсутствует брыжейка сигмовидной кишки.

В прямой кишке различают задний проход (anus), нижнеампулярный отдел (в 3–6 см от него), среднеампулярный (в 7–11 см) и верхнеампулярный (в 12–15 см). Задняя поверхность прямой кишки повторяет ход крестца и копчика. Общая длина заднепроходного канала 1,5–4 см. Верхняя его часть покрыта переходным эпителием (50% опухолей анального канала представляет собой плоскоклеточный рак). Анальный отдел состоит в основном из мышечных элементов, образующих анальный сфинктер, выполняющий запирательную функцию, обеспечивая удержание кала и газов. Различают внутренний гладкомышечный сфинктер, который окружен наружным сфинктером, состоящим из поперечнополосатых мышц.

ТК имеет три оболочки: 1) слизистую с подслизистым слоем; 2) мышечную и 3) серозную. В подслизистом слое проходят сосуды, питающие кишку, и расположено подслизистое нервное сплетение (Мейсснера). Между наружным и внутренним мышечными слоями локализовано межмышечное нервное сплетение (Ауэрбаха), а между мышечной и серозной оболочками — субсерозное нервное сплетение. Общая емкость ТК 2–5 л.

Слизистая оболочка ТК образует циркулярные складки; в ней заложены бокаловидные (goblet) клетки, продуцирующие слизь. Она

покрыта цилиндрическим эпителием и не имеет ворсинок. Здесь происходит всасывание воды и электролитов, формирование кала.

Мышечная оболочка ТК состоит из двух слоев: сплошного внутреннего (циркулярного) и наружного (продольного), образующего три ленты (*teniae*) шириной 1 см, которые «гофрируют» кишку, образуя многочисленные гаустры — бухтообразные выпячивания.

Большая часть ободочной кишки расположена интраперитонеально; только задние поверхности восходящей и нисходящей ее частей, а также правый и левый изгибы локализованы ретроперитонеально, что создает условия для прорастания КРР в забрюшинную клетчатку, двенадцатиперстную кишку и *поджелудочную железу* (ПЖ). В ТК, больше в ее левых отделах, имеются жировые подвески (*appendices epiploicae*).

На границе тонкой и толстой кишки расположены илеоцекальный сфинктер Ворилиуса (баугиниева заслонка), регулирующий переход кишечного содержимого из тонкой в толстую кишку и препятствующий его перемещению в обратном направлении. Сфинктер состоит из циркулярно расположенных гладкомышечных волокон и представляет собой складку, имеющую форму сложенных губ, обращенных суженной частью в сторону ТК. В процессе пассажа содержимого сфинктер регулярно (каждые 30–60 с) открывается, пропуская в ТК 10–15 мл.

В ТК происходит завершающая фаза гидролиза принятой пищи, в основном за счет ферментов тонкой кишки и (отчасти) сока ТК, содержащего небольшое количество ферментов (катепсин, пептидаза, липаза, амилаза, нуклеаза, щелочная фосфатаза) и фосфолипидов. Усиление секреции ТК происходит под влиянием механического раздражения ее слизистой оболочки. За сутки из тонкой кишки в ТК поступает до 1,5–2 л содержимого. После всасывания воды и электролитов через анальное отверстие выводится за сутки 150–200 г оформленного кала. Сигма переходит в прямую кишку под острым углом, препятствуя возврату каловых масс в сигмовидную кишку.

Слизистую оболочку ТК постоянно колонизирует огромное количество микробных ассоциаций, составляющих ее резидентную микрофлору (17 семейств, 45 родов, 400–500 видов). Большинство из них — облигатные анаэробы (бифидобактерии, бактероиды и др.) — до 90%; еще 8–9% — факультативные аэробы (лактобациллы, полноценная кишечная палочка, энтерокки и др.). На долю факультативной и транзитной микрофлоры (клостридии, клебсиеллы, протей, стафилококки и др.) приходится не более 1–2%. Основная масса микроорганизмов ТК, обладая способностью к адгезии, располагается пристеночно, образуя микроколонии, защищенные от внешних воздействий экзополисахаридно-

муциновой биопленкой. Меньшая часть остается в просвете кишки. Взаимоотношения макроорганизма с микробиотой ТК строятся на принципах мутуализма. Каждые 2–4 сут происходит полное обновление толстокишечного эпителия (колоноцитов): он постоянно отторгается и «сбрасывается» в полость кишки вместе с расположенными на его поверхности микробными микроколониями, которые составляют 30–50% массы кала [12].

Нормобиоценоз ТК обеспечивает ряд важных для макроорганизма функций (колонизационную резистентность, иммунологическую защиту), участвует в метаболических процессах, синтезирует некоторые витамины, медиаторы и многое другое.

При угнетении эубиоза ТК (прием антибиотиков, острые кишечные инфекции и др.) в ней начинают размножаться, а затем и доминировать условно-патогенные и патогенные микроорганизмы — развивается толстокишечный дисбиоз различных степеней [12, 13–15].

Моторика ТК представлена малыми и большими маятникообразными движениями и перистальтическими сокращениями гладких мышц, обеспечивающими перемешивание и продвижение (пассаж) каловых масс.

ТК сокращается с частотой 8–16 раз/мин, а прямая кишка — 24–25 раз/мин. *Различают*: 1) частые, но слабые сокращения I типа с амплитудой 6–12 см вод. ст., длящиеся 5–12 с; 2) сильные и продолжительные сокращения II типа с амплитудой 12–15 см вод. ст., длительностью 45–120 с; 3) тонические сокращения III типа с амплитудой 3–10 см вод. ст., длящиеся 15 с. Перистальтические волны могут сочетаться с антиперистальтическими.

Моторная функция ТК регулируется интрамуральными нервными сплетениями и экстрамурально расположенными вегетативными ганглиями. Моторный аппарат кишки управляется водителями ритма — пейсмейкерами, которые генерируют медленные потенциалы. При патологических нарушениях развиваются моторные дисфункции (гипер- и гипомоторные, тахи- и брадиаритмии, гипер- и гипотонические), создающие условия для хронического запора и копростаза, в основе которых лежат как функциональные расстройства, так и органические процессы, в том числе КРР.

Существуют и *гормональные факторы регуляции моторики ТК* — интестинальные гормоны (мотилин стимулирует моторику, соматостатин и энкефалины тормозят ее), серотониновая сигнальная система и миогенные механизмы, действующие за счет спонтанно возникающей гладкомышечной активности, а также в ответ на растяжение, механические и химические раздражители [1, 9, 16, 18].

Акт дефекации является частично произвольным процессом: скопление каловых масс в ампуле

прямой кишки, выполняющей роль естественного резервуара, вызывает рефлекс на дефекацию при достижении определенного уровня давления (40–50 см вод. ст.). Происходит он под контролем коры головного мозга (центр дефекации локализован в области центральной передней извилины головного мозга), при участии гипоталамуса и лимбических структур. Непроизвольный акт дефекации возможен за счет первичной рефлекторной дуги, которая замыкается в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга.

В акте дефекации участвуют внутренний и наружный анальные сфинктеры, которые рефлекторно расслабляются при растяжении прямой кишки каловыми массами, влияют также сокращения диафрагмы и мышц брюшного пресса, уменьшающие объем последних и повышающие давление в брюшной полости до 200–220 см. вод. ст.

Иммунная система ТК представлена солитарными лимфатическими фолликулами, содержащими иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты), и межэпителиально расположенными лимфоцитами, способными модулировать иммунные реакции и стимулировать синтез секреторных иммуноглобулинов А (slgA) плазматическими клетками, которые выполняют важные защитные функции в ТК [16, 18].

Классификация КРР

Этиология КРР до сих пор не выяснена.

I. По патогенезу различают:

- наследственный семейный непוליпозный КРР (синдром Линча);
- наследственный КРР при семейном аденоматозе;
- спорадический (ненаследственный) КРР [21].

На долю наследственных форм КРР приходится не более 4–6%, а спорадического КРР – 94–96% [23].

II. По характеру роста КРР разграничивают:

- экзофитную форму;
- эндофитную форму;
- смешанную (блюдцеобразную) форму, характеризующуюся сочетанием двух предыдущих форм.

Экзофитный КРР растет преимущественно в просвет ТК. Это – рыхлая, легко ранимая опухоль, имеющая значительные размеры, часто осложняющаяся кровотечением, но редко обтурирующая просвет кишки. Локализуется чаще в правых, более широких отделах ТК.

Эндофитный КРР распространяется в основном в толще стенки кишки, вызывая сравнительно быстро сужение ее просвета и задержку каловых масс. Локализуется обычно в левых, более узких ее отделах.

III. По гистологической структуре КРР дифференцируют на:

- аденогенный;
- плоскоклеточный (его частота <2%).

Аденогенный КРР представляет собой аденокарциному высокой, средней или низкой степени дифференцировки, причем чем ниже дифференцировка, тем агрессивнее опухолевый процесс. Особенной агрессивностью отличаются: перстневидно-клеточный и мелкоклеточный недифференцированный КРР, а также слизистый (mucoidum) рак (встречается в 4–7% случаев).

IV. По пути метастазирования различают:

- гематогенный (в печень);
- лимфогенный (в легкое, яичники, по брюшине) [1, 4, 17].

V. По количеству выделяют:

- одиночные карциномы ТК (чаще всего);
- первично-множественные (в 4–8%) [11].

Еще в 1932 г. С. Dukes предложил различать четыре стадии КРР: А, В, С и D [44]. В *стадии А* КРР распространяется только на слизистую оболочку ТК с проникновением в подслизистый слой, в *стадии В* опухоль прорастает все слои кишечной стенки, к *стадии С* относят КРР любого размера с метастазами в регионарные лимфоузлы, к *стадии D* – с отдаленными метастазами.

Современную классификацию КРР, предложенную Международным противораковым союзом, обозначают аббревиатурой TNM (Т – tumor, N – nodus, M – metastasis). В сущности, это – детализированная классификация С. Dukes, в ней тоже различают четыре стадии.

Стадия I: ограниченная опухоль, локализованная в слизистой оболочке ТК и в подслизистом слое – метастазов в регионарные лимфоузлы нет.

Стадия IIA: опухоль значительных размеров, занимающая не более полуокружности кишечной стенки и не выходящая за ее пределы и в соседние органы – метастазов в регионарные лимфоузлы нет.

Стадия IIВ: опухоль умеренных или больших размеров при наличии одиночных метастазов в регионарные лимфоузлы.

Стадия IIIА: опухоль занимает более полуокружности кишечной стенки, прорастает всю стенку или соседнюю брюшину.

Стадия IIIV: опухоль любого размера при наличии множественных метастазов в регионарные лимфоузлы.

Стадия IV: обширная опухоль, прорастающая соседние органы с множественными метастазами в регионарные лимфоузлы или любая опухоль с отдаленными метастазами.

Классификационная система TNM основывается на данных о распространенности первичной опухоли (Т), поражении лимфоузлов (N) и наличии (или отсутствии) отдаленных метастазов (M).

На практике используют еще более детализированную характеристику КРР:

T_{is} — интраэпителиальная опухоль или опухоль с инвазией в слизистую оболочку;

T_1 — опухоль инфильтрирует кишечную стенку до подслизистого слоя и занимает менее полуокружности кишки;

T_2 — опухоль инфильтрирует мышечный слой и занимает более полуокружности кишки;

T_3 — опухоль инфильтрирует все слои кишечной стенки;

T_x — опухоль прорастает висцеральную брюшину и/или распространяется на соседние органы и ткани.

N_0 — нет метастазов в регионарные лимфоузлы;

N_1 — одиночные метастазы в лимфоузлы 1-го порядка;

N_2 — множественные метастазы в лимфоузлы 1-го и 2-го порядка;

N_x — нет достаточных данных для подтверждения наличия регионарных метастазов в лимфоузлы.

M_0 — нет отдаленных метастазов;

M_1 — имеются отдаленные метастазы;

M_x — недостаточно данных для установления отдаленных метастазов [1, 4, 11, 18–20].

КРР развивается чаще всего при наличии предраковых заболеваний — полипоза и хронических идиопатических воспалительных заболеваний ТК, язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) — гранулематозного колита.

По локализации КРР часто поражает изгибы ТК (печеночный и селезеночный) или ректосигмоидный угол, где наблюдается задержка каловых масс. Указывают на следующую частоту локализации: слепая кишка — 24,5%, восходящая ободочная — 11,2%, печеночный изгиб — 4,9%, поперечная ободочная — 9,6%; селезеночный изгиб — 6,2%, нисходящая ободочная — 3,9%, сигмовидная ободочная кишка — 39,7%.

При локализации опухоли в прямой кишке ректосигмоидный (надампулярный) отдел поражается в 12%; верхнеампулярный — в 24,9%; среднеампулярный — в 26,2%; нижнеампулярный — в 23,9%; аноректальный отдел — в 3,6%; вся ампула — в 9,2%.

До 75% всех случаев КРР приходится на возраст 40–60 лет, 16–18% — 20–40 лет, 20% — после 60 лет. Частота КРР несколько выше у мужчин, чем у женщин.

Согласно критериям Warren–Gates, если рецидив КРР развивается в течение первых 12 мес. после операции, то его именуют синхронным раком, если позднее 12 мес — метасинхронным [1].

Патогенез

При наследственном непалипозном КРР (hereditary non-poliposis colorectal cancer

— HNPCC) разработаны так называемые Амстердамские критерии:

— КРР страдали не менее 3 кровных родственников;

— КРР наблюдался не менее чем в 2 поколениях;

— развивался в возрасте до 50 лет;

— диагноз был подтвержден хотя бы у одного из кровных родственников 1-й — степени родства;

— в анамнезе отсутствуют указания на заболевания семейным аденоматозным полипозом [22, 25].

При семейном аденоматозном полипозе (familial adenomatous poliposis — FAP) определяются мутации генов, повреждающих ДНК клеток с образованием так называемых микросателлитов, а также ослабление функции генов-супрессоров опухолевого роста и другие молекулярно-генетические повреждения.

У больных с наследственными формами КРР установлено наличие дефектов в генах MMR (hMSH2 и hMSH1), MSH6, APC, MLH, PMS и др. Эти буквенные обозначения отражают локализацию генных дефектов в различных хромосомах. При наследственных формах КРР (HNPCC и FAP) выявлены также структурные изменения нуклеотидов и другие нарушения [21–23].

При спорадическом (ненаследственном) КРР имеются лишь клинические данные о роли наследственной предрасположенности (у 18% больных), но отсутствуют генетические доказательства. В патогенезе спорадического КРР возможен непосредственный переход нормальной клетки к аденокарциноме, но чаще этот процесс развивается последовательно: сначала снижается дифференцировка колоноцитов, затем происходит формирование доброкачественных новообразований (аденоматозных, аденопапилломатозных) и, наконец, наблюдается их перерождение (малигнизация) с развитием раковой опухоли.

Онкогенез при поражении слепой и ободочной кишки и при развитии рака в прямой кишке ничем не отличается: в обоих случаях происходит мутация гена APC (adenomatosis poliposis coli), расположенного на длинном плече 5-й хромосомы, что обуславливает развитие начальных предраковых изменений в ТК (гиперпролиферацию ее эпителия и др.). При семейном аденополипозе мутация гена APC отмечена у 80% больных.

Ген *k-ras* расположен в 12-й хромосоме, а ген *N-ras* — в 1-й. При КРР мутация этих генов определяется в 50% случаев.

Ген *p53* тормозит клеточную прогрессию и трансформацию. При его мутации исключается возможность репарации ДНК и угнетается апоптоз клеток [22, 24–26].

Ген DCC (detected on colorectal cancer) несет ответственность за процессы клеточной адгезии. При его мутации происходит рассеивание опухолевых клеток.

Мутации гена MMR (mismatch repair) вызывают торможение процессов репарации в клетках.

В то время как мутации гена APC приводят к развитию семейного аденоматозного полипоза, мутации генов *k-ras*, *p53* и *DCC* не встречаются при наследственных формах КРР, а приобретаются при жизни [1, 9, 10, 27].

В развитии наследственных форм КРР, помимо генетических дефектов, определенную роль играют различные экзо- и эндогенные факторы, в том числе нутритивные, функциональные нарушения ТК, прежде всего хронический запор [1, 28, 29].

Из нутритивных факторов риска КРР указывают на значение употребления большого количества красного мяса (говядина, свинина, баранина), на избыток пищевых жиров, преобладание рафинированных продуктов (лишенных растительной клетчатки), а также на систематическое употребление алкоголя. Избыток животных белков и жиров приводит к образованию канцерогенных метаболитов (копростанола, копростанона, дезоксихолевой и литохолевой вторичных желчных кислот) и задержке каловых масс (копростаза), способствующих развитию КРР [28]. Имеют значение злостное курение с большим стажем, малоподвижный образ жизни (гиподинамия), задержка транзита каловых масс по ТК (хронический запор) [1, 28].

Важным фактором риска развития КРР являются хронические идиопатические воспалительные заболевания толстой кишки: ЯК и (в меньшей степени) БК (гранулематозный колит). Определенную роль может играть дисбиоз ТК высоких степеней [12, 14, 29, 30].

В механизмах канцерогенного действия различных факторов имеют значение: нарушения ферментных систем; избыточное накопление продуктов свободнорадикального окисления липидов и N-нитросоединений, гетероциклических ароматических аминов, а также сфингомиелина, жирных кислот, полиаминов (путресцина, спермидина, спермина), вторичных желчных кислот, образующихся в ТК под влиянием кишечной микрофлоры; повышенная продукция канцерогенов.

При наличии аденоматозных полипов происходит почти неизбежная (облигатная) их трансформация в КРР, причем малигнизация возникает симультанно и метакронно в течение 13–15 лет [1].

Патогенез sporadического КРР, составляющего 93–96% всех неоплазм ТК, неоднороден. Указывают, в частности, на роль нарушений в APC-системе *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), принимающей участие в эндогенных механизмах развития КРР. Некоторые из нейроэндокринных гормонов способны влиять на уровень клеточной пролиферации и дифферен-

цировку клеток. При истощении или снижении их антипролиферативной активности возникают условия для прогрессирующего роста опухоли.

При КРР отмечены гиперплазия энтерохром-аффинных (ЕС) клеток, вырабатывающих серотонин, с последующим их истощением на поздних стадиях канцерогенеза, гипоплазия с угнетением функций ЕС-клеток, продуцирующих гистамин, и G-клеток, синтезирующих гастрин, что ведет к угнетению желудочной секреции, α -клеток островков Лангерганса ПЖ, вырабатывающих глюкагон и др. [31, 33, 34].

Особую роль в канцерогенезе при КРР отводят гормону мелатонину, который синтезируется в эпифизе и в ЖКТ. Сообщается о его ингибирующем влиянии на клеточную пролиферацию и развитие заболевания в эксперименте и клинике [1, 33, 34].

Таким образом, мелатонин можно рассматривать как естественный онкостатический нейrogормон, препятствующий неопластическому росту [1]. Кроме того, он обладает выраженным антиоксидантным эффектом [33, 34].

При *спорадическом КРР*, поражающем ободочную и прямую кишку, выявляют мутации APC-гена, которые способствуют начальным (предраковым) гиперпролиферативным процессам в ТК.

У *больных ЯК и (отчасти) БК* развитие КРР зависит от давности заболевания, протяженности поражения ТК, сочетания ЯК с *первичным склерозирующим холангитом* (ПСХ), от наличия (в анамнезе) КРР у кровных родственников, а также от дефицита фолиевой кислоты (фолатов) [2]. При левостороннем ЯК риск развития КРР увеличивается в 4 раза, при дистальном — в 1,5 раза. При сочетании ЯК с ПСХ и длительности заболевания >10 лет КРР развивается в 9%, >20 лет — в 30%, >25 лет — в 50%, а при отсутствии ПСХ — в 2, 5 и 10% соответственно [36–38].

Морфологическим фактором риска формирования КРР при ЯК может служить наличие выраженных диспластических изменений эпителиоцитов ТК, которые в 43% случаев ассоциируются с развитием инвазивного КРР [2].

В 90% развитию sporadического КРР предшествуют аденоматозные полипы, развившиеся в преклонном возрасте, которые являются предикторами злокачественной трансформации [32].

Некоторые авторы выделяют *триаду факторов риска КРР* (аденоматозные полипы; преклонный возраст; наследственное предрасположение) и *предлагают свою модель канцерогенеза* в ТК: 1) мутация *тumor-супрессивного гена* аденоматозного полипа (APC); 2) мутация гена *p53* и делеция 18q как завершающий этап канцерогенеза [3].

Все генные мутации, участвующие в развитии sporadического КРР, присутствуют и при канце-

рогенезе у больных ЯК, но частота их обнаружения у них значительно меньше [36, 37, 39].

Клиника

Поздняя диагностика КРР связана со значительным интервалом между началом заболевания и его первыми клиническими проявлениями. Этим объясняется несвоевременное обращение больных к врачам. Но даже после появления первых признаков болезни (примесь крови в кале, боли в животе, задержка опорожнения кишечника и др.) 50% пациентов обращаются за медицинской помощью только спустя 6 мес, а 22% — через 12 мес [9].

Диагностируют КРР в течение 2 нед после обращения только в 5,2% случаев, через 6–12 мес — в 28,3%, через 1 год и более — в 32,5%. При первичном обращении диагноз устанавливают лишь в 37%.

Основная причина запоздалой диагностики кроется в недостаточной онкологической настороженности врачей, не назначающих даже элементарных исследований для распознавания КРР. Больные чаще всего обращаются к терапевту (52,3%), чем к хирургу (41,7%), но и они в 53% случаев не проводят даже пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопию [9, 27].

Основные клинические проявления КРР можно сгруппировать следующим образом:

- задержка эвакуаторной функции ТК (хронический запор), вплоть до частичной кишечной непроходимости;
- кишечные кровотечения (скрытая кровь в кале или кишечное кровотечение);
- тенезмы (ложные позывы на дефекацию) — преимущественно при локализации рака в сигмовидной ободочной или прямой кишке;
- боли в животе (при кишечной непроходимости, прорастании рака в соседние ткани, развитии перифокального воспалительного процесса);
- прощупывание опухоли через брюшные покровы (или при пальцевом исследовании прямой кишки);
- анемия (как следствие скрытых или явных кишечных кровотечений), чаще при правостороннем раке ТК;
- похудание (на поздних стадиях КРР — при канцероматозе и наличии отдаленных метастазов) [4, 40].

Специфических, патогномоничных симптомов КРР не существует.

Дополнительные признаки КРР. При частичной кишечной непроходимости и выраженной интоксикации появляются анорексия, тошнота и рвота, отрыжка, чувство тяжести и переполнения, метеоризм, упорные запоры, изредка сменяющиеся диареей.

При КРР, поражающем сигмовидную ободочную и прямую кишку, в кале обнаруживаются примесь крови (в 75–90%), иногда слизь и гной. При акте дефекации появляется ощущение неполного опорожнения прямой кишки, наличия инородного тела. На поздних стадиях заболевания пациенты быстро худеют, нарастают анемия, общая слабость, быстрая утомляемость [42].

При *объективном обследовании* на поздних стадиях КРР наблюдаются бледность кожного покрова и видимых слизистых оболочек, увеличение объема живота, а при пальпации отрезков ТК прощупывается опухолевое образование. При метастазах в печень определяются гепатомегалия, плотная, бугристая печень, увеличение паховых лимфоузлов, редко — надключичных и подмышечных.

Пальцевое исследование прямой кишки (в коленно-локтевом положении больного) в 25% случаев позволяет прощупать опухоль в дистальных отделах кишки в виде плотного образования, суживающего ее просвет, определить протяженность поражения, подвижность (или неподвижность) опухоли, состояние клетчатки таза и тазовых лимфоузлов, обнаружить кровь на перчатке [17, 40].

В части случаев КРР осложняется массивным кровотечением, нарушением кишечной проходимости, перифокальным воспалением, перфорацией ТК.

При *прогрессирующем стенозировании кишки* появляются интермиттирующая абдоминальная боль различной интенсивности, усиливающаяся после каждого приема пищи, симптомы частичной обтурационной кишечной непроходимости. В 4–6% случаев развивается синхронный рак в других отделах ТК.

Диагностика

Помимо клинического обследования в диагностике КРР используют различные лабораторные и инструментальные методы, информативность которых варьирует в значительных пределах [5].

Ранний диагноз (в стадии Tis и T₁N₀M₀) может быть установлен только при случайной ректороманоскопии в 2–3% у бессимптомных больных. Своевременную диагностику затрудняет длительный период скрытого или маскированного течения [43].

Наиболее доступными и достаточно информативными скрининговыми методами диагностики КРР являются тесты на скрытую (оккультную) кровь в кале [41, 42, 44].

Гемоккульт-тест (Hemoccult-test Greegor-Weber) основан на определении пероксидазной активности гемоглобина в фекалиях путем постановки пробы с гваяковой смолой. При этом происходит индикация активности пероксидазы,

что позволяет обнаружить НЬ, миоглобин, гем и негемовые пероксидазы в слайдах-отпечатках кала с помощью специальных готовых картонных упаковок. Образцы кала исследуют в течение 3 дней при соблюдении диетических ограничений: исключения из пищевого рациона продуктов, содержащих пероксидазу (мясо, сырые овощи — редис, турнепс и др.), а также препараты железа и аскорбиновую кислоту. Чувствительность метода 53–82% [45, 46].

Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале проводят с утилизированными антителами к глобину человеческого НЬ (метод гемагглютинации). В отличие от гемокульт-теста этот метод не реагирует на присутствие нечеловеческой пероксидазы, содержащейся в овощах и фруктах, и поэтому не требует соблюдения диеты, что упрощает исследование. Это — скрининговые методы [27].

Существуют и другие лабораторные методы диагностики КРР:

- *гемопорфириновая проба*, в основе которой лежит реакция флуоресценции декарбоксилированных порфиринов;

- *определение темпа клеточной пролиферации* путем изучения некоторых ядерных белков (Ki-67, PCNA, ДНК-полимеразы). Индекс пролиферации PCNA (proliferating cell nuclear antigen) и Ki-67 могут служить критериями прогноза КРР, на что указывает гиперэкспрессия PCNA [47];

- *определение фекального калпротектина* — кальцийсвязывающего протеина, обнаруживаемого в цитоплазме нейтрофилов, активированных макрофагов и моноцитов. Чувствительность метода <60%, специфичность — 30% [41, 48–52];

- *иммунологический тест с определением раковоэмбрионального (онкофетального) антигена (РЭА) и карбоантигена (carboantigen — СА) 19–9*. Содержание РЭА при КРР >10 нг/мл, а СА 19–9 >37–40 ЕД/мл, диагностическое значение имеют 10-кратное повышение РЭА и 3-кратное СА 19–9. Причем повышение РЭА может служить индикатором рецидива рака после операции, а СА 19–9 указывает на риск летального исхода. Как скрининговые эти методы диагностики КРР непригодны, так как повышение наблюдается и при других локализациях опухоли, а также при ЯК и БК [53–55];

- *тестирование ДНК в фекалиях* основывается на том, что КРР — это заболевание накопленных мутаций, которые концентрируются в пораженных раком тканях и могут быть обнаружены в фекалиях. Панель маркеров ДНК включает мутации APC, k-ras и p53. Чувствительность метода 52%, специфичность 94% [24, 26, 27, 56, 57].

В диагностике КРР используются следующие инструментальные методы.

1. *Гибкая (на волоконной оптике) и жесткая ректороманоскопия*, позволяющая обнаружить опухоль в нижних отделах ТК, установить ее локализацию, протяженность, характер роста (экзо- и эндофитный), сделать прицельную биопсию для гистологического исследования. Вместо биоптата можно взять с поверхности опухоли *мазки-отпечатки* с помощью поролонового тампона для цитологического изучения на предметном стекле (совпадение диагноза в 95,6%) [58, 59].

2. *Колонофиброскопия* — альтернативный вариант скрининга КРР; выполняется однократно с временным промежутком в 5 лет, сочетается с прицельной биопсией (чувствительность метода 95%). Это — дорогостоящее исследование, требующее специальной подготовки кишечника; возможны осложнения (кровотечение — 0,3%, перфорация — 0,1%, особенно у пациентов старше 60 лет). Биопсия наносит большую травму опухоли [4, 9, 17, 60–63]. *Виртуальная колоноскопия* предполагает проведение компьютерной томографии с анализом трансформированного изображения, напоминающего таковое, полученное оптическим колоноскопом [3, 64].

3. *Трансабдоминальная и эндоскопическая ультрасонография* выявляет наличие объемного образования в брюшной полости, очаги (метастазы) в печени и лимфоузлах, распространение КРР в окружающие органы (неинвазивный метод).

4. *Компьютерная томография* позволяет уточнить степень инвазии опухоли, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы (в 19–67%), в печень (в 90–95%) [64].

5. *Ирригоскопия и ирригография* сохраняют свое диагностическое значение; они позволяют определить локализацию и протяженность поражения, распад опухоли, прорастание в соседние органы и ткани, осложнения (свищи, абсцессы, кишечная непроходимость, перфорация). При экзофитном росте новообразования выявляют дефект наполнения с неровными контурами, сужение просвета и супрастенотическую дилатацию ТК, злокачественный рельеф слизистой оболочки. Используют двойное контрастирование, многопрокционное рентгенологическое исследование.

Лечение

Хирургические методы предполагают радикальное удаление первичной опухоли с дренирующей ее лимфатической системой. Суть оперативного вмешательства в резекции пораженного сегмента ТК (опухоли, брыжейки и вовлеченных в опухолевый процесс органа или ткани). При резекции необходимо отступить от края новообразования в проксимальном направлении на 10–12 см, в дистальном — на 3–5 см. Важна тщательная предоперационная подготовка (возможно точное установление локализации и протяжен-

ности поражения, наличия метастазов в регионарные лимфоузлы, вовлечения в опухолевый процесс соседних органов и тканей).

Перед операцией больным назначают осмотические слабительные средства: полиэтиленгликоль (форлакс, фортранс, 15% сульфат магния по 1 столовой ложке 6–8 раз в сутки), а также вазелиновое масло (по 30 мл 2–3 раза в сутки). Некоторые авторы рекомендуют использовать 3 л лаваж-раствора (волемического слабительного) за 18–20 ч до операции. Для борьбы с кишечной инфекцией и дисбиозом ТК высоких степеней ряд хирургов полагают целесообразным прием внутрь кишечных антисептиков и антибиотиков (ципрофлоксацин, рифаксимин) в начале операции и в послеоперационном периоде [9, 17].

Характер операции необходимо индивидуализировать: резекция пораженного раком сегмента ТК; лево- или правосторонняя гемиколэктомия с наложением трансверзоректального анастомоза, субтотальная резекция ободочной кишки; сигмоидэктомия с десцендоректальным анастомозом и др.

При *раке прямой кишки* проводят ее брюшно-промежностную экстирпацию, осуществляют меры по созданию искусственного запирающего аппарата из гладкомышечного лоскута стенки низведенной кишки в области промежностной колостомы или прибегают к брюшно-анальной резекции кишки с формированием колоанального анастомоза.

При *осложнении КРР* и наличии метастазов в печень и другие органы возникает необходимость в многоэтапных полиорганных операциях. В последнее время получила распространение *малотравматичная лапароскопическая технология* оперативных вмешательств [17, 62, 65].

При II–III стадиях КРР хирургическое лечение сочетают с адъювантной химио- и лучевой терапией, которые снижают риск рецидива и развития опухолей другой локализации [66].

В *химиотерапии* используют 5-фторурацил (5-ФУ) в разовой дозе 425 мг/м² внутривенно, внутриартериально и ректально, а также *лейковорин* из расчета 20 мг/м² в течение 6 мес после операции, а для уменьшения их токсического действия применяют *интерферон-α_{2а}*. В качестве химиотерапии 2-й линии назначают *томудекс*, *элоксатин*, *кселоду* [1]. Из новых химиопрепаратов можно назвать *capecitabine*, *oxaliptin*, *irinotecan*, эффективность которых изучается. Рекомендуют сочетать химиотерапию с приемом фолиевой кислоты и иммуномодуляторов (левамизол и др.) [10].

Профилактика

В предупреждении КРР определенное значение может иметь обогащение различных блюд *пищевыми волокнами* (ПВ) в дозе 20–30 г/сут.

ПВ адсорбируют воду, набухают, увеличивая объем каловых масс, и облегчают их транзит, ликвидируя функциональный запор (в 64–72%) и снижая риск развития опухоли. Полезна также *диета, содержащая кальция карбонат* в дозе 3 г/сут в течение 3–4 лет. Установлено, что внеклеточный кальций обладает антиканцерогенным действием, активируя кальцийчувствительные рецепторы и тем самым увеличивая содержание внутриклеточного кальция, который способен затормозить рост трансформированных клеток ТК и стимулировать их дифференцировку. Можно добиться снижения указанного риска на 50% и при *добавлении в пищу фолиевой кислоты* (фолатов) в течение 5 лет в дозе 400 мкг/сут [28, 67].

Определенная роль в профилактике КРР принадлежит антиоксидантам (витамину Е, селену и др.), а также умеренным физическим нагрузкам и отказу от курения [67–69].

Для *медикаментозной профилактики* рекомендуют в основном аспирин и родственные ему *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП) – *пероксидам*, *сулиндам* и др., но они могут обусловить развитие эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. Предпочтительнее назначать селективные препараты из группы НПВП, например *целекоксиб* (400 мг/сут, 6 мес).

НПВП блокируют циклооксигеназный (ЦОГ-2) и липооксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты и синтез простагландинов и лейкотриенов, а также ингибируют ядерный фактор κВ (NFκB) и p38-киназу, предотвращая окислительный стресс. Предполагают, что НПВП опосредованно *тормозят активацию канцерогенов путем ингибирования PPAR3-рецепторов, связанных с пролиферацией пероксисом* (peroxysoma – органоид клеток печени, содержащий каталазу и гидролитические ферменты, участвующие в метаболизме перекисных соединений) [70–73].

Снижают риск развития КРР у больных ЯК и БК *препараты 5-аминосалициловой кислоты* (5-АСК) – *месалазин*, *салофальк* и (меньше) *сульфасалазин*. Активируя процессы апоптоза малигнизированных клеток, они тормозят скорость пролиферации в 2–6 раз. Доза месалазина – 1,5–3 г/сут в течение 4–6 нед. При этом риск возникновения КРР у больных ЯК существенно снижается [74–76].

При *ЯК, сочетанном с ПСХ*, для предотвращения КРР используют препараты *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) – *урсосан*, *урсофальк* в дозе 10–12 мг/кг массы тела/сут. УДХК снижает содержание вторичных желчных кислот – дезоксихолевой и литохолевой, обладающих токсичностью, и концентрацию жирных кислот в фекалиях, которые способствуют ускоренной пролиферации клеток слизистой оболочки ТК,

развитию эпителиальной дисплазии и КРР [2, 37, 67, 76].

Проблема КРР еще далека от окончательного решения. Требуется всесторонние комплексные исследования онкологов (хирургов, морфологов), биохимиков, генетиков по выяснению причин и

механизмов развития предраковых изменений в ТК, а также экзо- и эндогенных факторов, влияющих на рост числа больных КРР в последние десятилетия. Нуждаются в совершенствовании и методы хирургического и химиотерапевтического лечения КРР и его профилактики.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. — Пер. с нем. — М., 2001.1.
1. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. — Transl. from German. — М., 2001.
2. Александров В.Б. Колоректальный рак // Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. — М., 2010. — С. 418–432.
2. Aleksandrov V.B. Colorectal cancer // Gastroenterology: Manual / ed.: F.I. Komarov, S.I. Rapoport. — М., 2010. — Р. 418–432.
3. Александров В.Б. Рак прямой кишки. — М., 2006.
3. Aleksandrov V.B. Cancer of the rectum. — М., 2006.
4. Аспирин: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака (ред. статья) // Клин. фармакол. тер. — 2007. — Т. 16, № 4. — С. 5–9.
4. Aspirin: prophylaxis of cardio-vascular diseases and colorectal cancer (ed. article) // Klin. farmakol. ter. — 2007. — Vol. 16, N 4. — P. 5–9.
5. Белоусова Е.А. Воспалительные заболевания толстой кишки как предраковые заболевания // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 56–62.
5. Belousova Ye.A. Inflammatory bowel diseases as premalignant conditions // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 56–62.
6. Белялова К.С., Белялов Ф.И. Факторы риска и профилактика рака различных локализаций (часть 1) // Клин. мед. — 2005. — № 11. — С. 17–21.
6. Belyalova K.S., Belyalov F.I. Risk factors and prophylaxis of cancer of various locations (part 1) // Klin. med. — 2005. — N 11. — P. 17–21.
7. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром. — М., 2007.
7. Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Dysbacteriosis of intestine as clinical and laboratory syndrome. — М., 2007.
8. Вермель А.Е. Фармакологические возможности профилактики колоректального рака // Клин. мед. — 2004. — № 11. — С. 39–44.
8. Vermel A.E. Pharmacological options of prophylaxis of colorectal cancer // Klin. med. — 2004. — N 11. — P. 39–44.
9. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Шельзгин Ю.А. Диагностика и лечение рака толстой кишки // Рус. мед. журн. — 1998. — № 6 (19). — С. 1244–1256.
9. Vorob'yev G.I., Odaryuk T.S., Shelygin Yu.A. Diagnostics and treatment of colorectal cancer // Rus. med. zhurn. — 1998. — N 6 (19). — p. 1244–1256.
10. Гарькавец Р.Ф., Белов Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 2001. — С. 10–16.
10. Garkavtseva R.F., Byelov N.F. Genetic aspects of colorectal cancer // Novel data in treatment of colorectal cancer / ed.: N.I. Perevodchikova. — М., 2001. — P. 10–16.
11. Залит Н.Ю., Пророков В.В., Ананьев В.С. и др. Заболеваемость и первичная множественность рака ободочной кишки // Клин. мед. — 2006. — № 2. — С. 15–19.
11. Zalit N.Yu., Prorokov V.V., Ananyev V.S. et al., Morbidity and primary multifocality of colorectal cancer // Klin. med. — 2006. — N 2. — P. 15–19.
12. Кондратенко П.Г., Губергриц Н.Б., Элин Ф.Э., Смирнов Н.Л. Клиническая копрология: Руководство для врачей. — Харьков, 2006.
12. Kondratenko P.G., Gubergrits N.B., Elin F.E., Smirnov N.L. Clinical coprology: Manual for practitioners. — Kharkov, 2006.
13. Коротко Г.Ф. Физиология системы пищеварения. — Краснодар, 2009.
13. Korotko G.F. Physiology of digestive system. — Krasnodar, 2009.
14. Крашенок В.Е., Короткевич Е.А. Атлас TNM: иллюстрированное руководство по TNM; pTNM-классификация злокачественных опухолей. — Минск, 1998.
14. Krashenok V.E., Korotkevich E.A. TNM atlas: illustrated manual on TNM classification; pTNM-classification of malignant tumors. — Minsk, 1998.
15. Лазебник Л.Б., Румянцев В.Г., Ерофеева Ю.А. Медико-экономическое обоснование скрининга колоректального рака // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 6. — С. 8–14.
15. Lazebnik L.B., Rumyantsev V.G., Erofeyeva Yu.A. Medical and economic substantiation of screening diagnostics of colorectal cancer // Eksp. klin. gastroenterol. — 2005. — N 6. — P. 8–14.
16. Максимова Л.В., Чернышева Н.Г. Возможности цитологического метода исследования при полипах толстой кишки // Пробл. проктол. — М., 1985. — С. 90–92.
16. Maksimova L.V., Chernysheva N.G. Potential of cytologic investigation of large intestinal polyps // Probl. proktol. — М., 1985. — P. 90–92.
17. Мухайлова Г.И. Скрининг колоректального рака (обзор) // Пробл. здоровья экол. — 2005. — № 2. — С. 79–82.
17. Mikhaylova G.I. Screening diagnostics colorectal cancer: review // Probl. zdorovya ekol. — 2005. — N 2. — P. 79–82.
18. Мухайлова Е.И., Пиманов С.И., Воронаев Е.В. Онкомаркеры в кале в диагностике колоректального рака // Клин. мед. — 2007. — № 12. — С. 62–67.
18. Mikhaylova E.I., Pimanov S.I., Voropayev E.V. Fecal tumor markers in diagnostics of colorectal cancer // Klin. med. — 2007. — N 12. — P. 62–67.
19. Наврузов С.К., Хакимов А.М., Абдуэюаббаров С.Б. Роль эндovasкулярной химиотерапии при метастатическом раке прямой кишки // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга. — 2010. — С. 2–3.
19. Navruzov S.K., Khakimov A.M., Abdueyabbarov S.B. The role of endovascular chemotherapy at local stage of rectal cancer // Gastroenterol. Saint Petersburg. — 2010. — P. 2–3.
20. Никитина Н.В., Белоусова Е.А., Саввов А.М., Великанов Е.В. Колоректальный рак, ассоциированный с язвенным колитом: возможности прогнозирования и профилактики // Клин. фармакол. тер. — 2008. — № 17 (1). — С. 21–25.
20. Nikitina N.V., Belousova E.A., Savvov A.M., Velikanov E.V. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer: options for prognosis and prophylaxis // Klin. farmakol. ter. — 2008. — N 17 (1). — P. 21–25.
21. Ногаллер А.М. Эндо- и экзогенные факторы в патогенезе рака толстой кишки // Клин. мед. — 2003. — № 6. — С. 66–68.

21. *Nogaller A.M.* Endo- and exogenous factors in colorectal cancer pathogenesis // *Klin. med.* — 2003. — N 6. — P. 66–68.
22. *Парфенов А.И., Осипов Г.А., Ручкина И.Н.* Теоретические вопросы дисбактериоза кишечника // *Consilium medicum.* — 2003. — №6. — С. 328–330.
22. *Parfenov A.I., Osipov G.A., Ruchkina I.N.* Theoretical issues of intestinal dysbacteriosis // *Consilium medicum.* — 2003. — N6. — P. 328–330.
23. *Пиманов С.И., Лемешко З.А., Варгасова Е.В.* Скрининговая диагностика рака ободочной кишки // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2001. — Т. 11, № 6. — С. 15–23.
23. *Pimanov S.I., Lemeshko Z.A., Vargasova E.V.* Screening diagnostics of colorectal cancer // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2001. — Vol. 11, N 6. — P. 15–23.
24. *Поддубный Б.К., Кашин С.В., Политое Я.В., Кузавев Р.О.* Колоректальный рак и предопухолевая патология: новые методики эндоскопической диагностики и требования к подготовке толстой кишки // *Рус. мед. журн.* — 2006. — № 8 (2). — С. 122–124.
24. *Poddubny B.K., Kashin S.V., Politov Ya.V., Kuzaev R.O.* Colorectal cancer and premalignant diseases: new procedures of endoscopic diagnostics and requirements for bowel preparation // *Rus. med. zhurn.* — 2006. — N 8 (2). — P. 122–124.
25. *Рахимова О.Ю., Александров В.Б.* Колоректальный рак — актуальная проблема внутренней медицины // *Клин. мед.* — 2008. — № 3. — С. 7–12.
25. *Rakhimova O.Yu., Aleksandrov V.B.* Colorectal cancer — an actual issue of internal medicine // *Klin. med.* — 2008. — N 3. — P. 7–12.
26. *Ривкин В.Л., Бронштейн А.С., Фаин С.И.* Руководство по колопроктологии. — М., 2001.
26. *Rivkin V.L., Bronshteyn A.S., Fain S.I.* Coloproctology: manual. — M., 2001.
27. *Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л.* (ред). Клиническая оперативная колопроктология. — М., 1994.
27. *Fedorov V.D., Vorobyev G.I., Rivkin V.L.* (eds). Clinical operative coloproctology. — M., 1994.
28. *Циммерман Я.С.* Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или синдром избыточного бактериального роста // *Клин. мед.* — 2005. — № 4. — С. 14–22.
28. *Tsimmerman Ya.S.* Intestinal dysbiosis (dysbacteriosis) and/or bacterial overgrowth syndrome // *Klin. med.* — 2005. — N 4. — P. 14–22.
29. *Циммерман Я.С.* О сущности понятия «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника» и правомерности использования этого термина // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2000. — Т. 10, № 1. — С. 81–84.
29. *Tsimmerman Ya.S.* Essence of «intestinal dysbacteriosis (dysbiosis)» concept and legitimacy of this term // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2000. — Vol. 10, N 1. — P. 81–84.
30. *Циммерман Я.С.* Хронический запор. Диарея. — 2-е доп. изд. — Пермь, 1999.
30. *Tsimmerman Ya.S.* Chronic constipation. Diarrhea. — 2 add. ed. — Perm, 1999.
31. *Шемеровский К.А.* Запор — фактор риска колоректального рака // *Клин. мед.* — 2005. — № 12. — С. 60–64.
31. *Shemerosky K.A.* Constipation — risk factor for colorectal cancer // *Klin. med.* — 2005. — N 12. — P. 60–64.
32. *Шульпекова Ю.О.* Скрининг колоректального рака // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 64–68.
32. *Shulpekova Yu.O.* Screening diagnostics of colorectal cancer // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 64–68.
33. *Яхонтова О.К., Рутгайзер Я.М., Валенкевич Л.Н.* Хронические болезни кишечника. — СПб, 2002.
33. *Yakhontova O.K., Rutgayzer Ya.M., Valenkevich L.N.* Chronic intestinal diseases. — SPb, 2002.
34. *Ahlquist D.A., Skaletsky J.E., Boynton K.A.* et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: Feasibility of a multitarget assay panel // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 1219–1227.
35. *Ashley O.S., Nadel M., Ransohoff D.F.* Achieving quality in flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 111. — P. 643–653.
36. *Bernstein C., Blanchard J., Kliever E., Waida A.* Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study // *Cancer.* — 2001. — Vol. 9. — P. 854–862.
37. *Beyle P., Leon M.E.* Epidemiology of colorectal cancer // *Br. Med. Bull.* — 2002. — Vol. 64. — P. 1–25.
38. *Blask D.E.* Melatonin in oncology // *Melatonin: Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications* / Eds. *H.-S. Yu, R.J. Reiter.* — Boca Raton: CRC Press, 1993. — P. 447–475.
39. *Chan A., Odiko S., Fuchs C.* Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2 // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 2131–2142.
40. *Chung D.A.* The genetic basis of colorectal cancer: Insights into critical pathways of tumorigenesis // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 854–865.
41. *Cotton P.B., Durkalski V.L., Pineau B.C.* et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): A multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291. — P. 1713–1719.
42. *Diez M., Cerdan F.J., Pollan M.* et al. Prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 assay in patients with colorectal carcinoma // *Anticancer Res.* — 1994. — Vol. 14. — P. 2819–2825.
43. *Dong S.M., Traverse G., Johnson C.* et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2001. — Vol. 93. — P. 858–865.
44. *Dukes C.E.* The classification of cancer of the rectum // *J. Pathol.* — 1932. — Vol. 35. — P. 323–330.
45. *Eaden J., Abrams K., Mayberry J.* The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 145–153.
46. *Giardiello F.M.* Gastrointestinal polyposis syndromes and hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *Gastrointestinal cancers: Biology, diagnosis and therapy* // Ed. *A. Rustgi.* — New York, 1995. — P. 367–377.
47. *Hardcastle J.D.* Randomized, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer: Results for the first 107,349 subjects // *Lancet.* — 1989. — Vol. 1. — P. 1160–1164.
48. *Hasegawa K., Ueda M., Watanabe M.* K-ras gene mutations in early colorectal cancer // *Oncogene.* — 1995. — Vol. 10 (7). — P. 1413–1416.
49. *Herforth H.* Chemopreventive effect of aminosaliclates // *Inflammatory bowel disease: Diagnostic and therapeutic strategies.* — 2007. — P. 151–158.
50. *Hoff G.* Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: Comparison with an immunochemical test for occult blood // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1329–1333.
51. *Jemal A., Murray T., Samuels C.* et al. Cancer statistics // *Cancer J. Clin.* — 2003. — Vol. 53. — P. 5–26.
52. *John D.* New faecal calprotectin test for colorectal neoplasia. The clinical results and comparison with preceding method // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 291–296.
53. *Klabunde C.N., Frame P.S., Meadow A.* et al. A national survey of primary care physicians colorectal cancer, screening recommendations and practices // *Prev. Med.* — 2002. — Vol. 36. — P. 352–362.
54. *Kotake K.* Changes in colorectal cancer during a 20-year period // *Japan. Dis. Colon Rect.* — 2003. — Vol. 46. — P. 32–43.

55. *Kristinsson O.* Screening first relative patient acted for colorectal cancer: Estimation faecal calprotectin vs hemocult-II // *Digestion.* — 2001. — Vol. 64. — P. 104–110.
56. *Kronborg O.* Faecal calprotectin levels an a high risk population for colorectal neoplasia // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 795–800.
57. *Kulmann F., Fadaie M., Gross V.* et al. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in dysplasia in inflammatory bowel disease // *Gastroenterol. Hepatol.* — 1996. — Vol. 8 (4). — P. 371–379.
58. *Kvetnoy I.M., Yuzhakov V.V.* Extrapeineal melatonin: non-traditional localization and possible significance for oncology // *Advanc. Pineal Res.* — 1994. — Vol. 7. — P. 199–212.
59. *Lewis J.* Ursodiol prevents UC-associated colorectal cancer // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 121. — P. 491–494.
60. *Lieberman D.A., Weiss D.G., Bond J.H.* et al. Use of colonoscopy to sceen asymptomatic adults for colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 162–168.
61. *Meertel C.G., Fleming T.R., MacDonald J.S.* et al. An evaluation on the carcinoembryonis antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270. — P. 943–947.
62. *Munkholm P., Loftus E., Reinacher-Schick A.* et al. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Volue of screening and 5-aminosalicylates // *Digestion.* — 2006. — Vol. 73. — P. 11–19.
63. *Otchy D., Hyman N.H., Simmang C.* et al. Cancer parameters for colon cancer // *Dis. Colon. Rect.* — 2004. — Vol. 47. — P. 1269–1284.
64. *Ransohoff D.F., Sandler R.S.* Clinical practice. Screening for colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 40–44.
65. *Reiter R.J., Poeggeler B., Tan D.X.* et al. Melatonin, free radical and cancer initiation // *Advanc. Pineal Res.* — 1994. — Vol. 7. — P. 212–228.
66. *Sander R., Halabi S., Baron J.* et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348 (10). — P. 883–890.
67. *Stange E.* Review article: The effect of aminosalicylates and immunomodulation on cancer risk in inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24 (3). — P. 64–67.
68. *Steinbach G., Lynch P., Phillips R.* et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor in familial adenomatous polyps // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 242. — P. 1946–1952.
69. *St. John D.S.B., Young G.P.* Stool occult blood testing for colorectal cancer: A critical analysis // *Pract. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 8. — P. 19–23.
70. *Tibbie J.* Faecal calprotectin and faecal mysterious blood is tested in diagnosis colorectal carcinoma and adenoma // *Gut.* — 2001. — Vol. 49. — P. 402–408.
71. *Tovani A., Callus S., Norgi E.* et al. Cigarette smoking and risk of cancers of the colon and rectum: A case control study from Italy // *Eur. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 14. — P. 675–681.
72. *Trock B., Lanza E., Greenwald P.* Dietary fiber, vegetables and colon cancer: Critical review and meta-analysis of the epidemiological evidence // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1990. — Vol. 82. — P. 650–658.
73. *Tujuta T., Matsui M., Takaku K.* et al. Size- and invasion-dependent increase in cyclooxygenase-2 levels in human colorectal carcinomas // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 4823–4826.
74. *Walsh J.M., Terdiman J.P.* Colorectal cancer screening scientific review // *JAMA.* — 2003. — Vol. 289. — P. 1288–1296.
75. *Wiratcapun S., Kraemer M., Seow-Choen F.* et al. High preoperative serum carcinoembryonic antigen (CEA) predict metastatic recurrence in potentially curative colon cancer: Results of a fiveyear study // *Dis. Colon Rect.* — 2001. — Vol. 44. — P. 231–235.
76. *Zmora O., Wexner S., Hajjar L.* et al. Trends in preparation for colorectal surgery: Survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons // *Am. Surg.* — 2003. — Vol. 69. — P. 150–154.

УДК [616.33+616.342](063)(470.311-25)

Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки

(Обзор материалов Семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели, 10–12 октября 2011 г., Москва)

И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев, Д.Н. Андреев

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития РФ»*

The important practical results and modern lines in studying diseases of the stomach and duodenum

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

I.V. Mayev, A.A. Samsonov, N.G. Andreyev, D.N. Andreyev

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

Цель обзора. Проанализировать и кратко представить содержание основных материалов Семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели (10–12 октября 2011 г., Москва), опубликованных в разделе «Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки» (Рос. журн. гастроэнте-

The aim of review. To analyze and present in brief contents of original materials, The Seventeenth Russian Gastroenterological Week (October, 10–12, 2011, Moscow,) published in the section «Diseases of the stomach and duodenum» (Ros. zhurn..gastroenterol. gepatol. koloproctol. – 2011. – Vol. 21, N 5. – Suppl. 38).

Маев Игорь Вениаминович — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития РФ».

Самсонов Алексей Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития РФ.

Андреев Николай Германович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития РФ

Андреев Дмитрий Николаевич — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

Andreyev Dmitry N. — resident of chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov Ministry of Health and Social Development of Russia». Contact information: dna-mit8@mail.ru

рол. гепатол. колопротол. – 2011. – Т. 21, № 5. – Прил. 38).

Основные положения. Продолжаются дальнейшее накопление и анализ данных об этиологии, патогенезе и клинических особенностях заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), основанных на самых современных методах обследования. Модернизируются элементы диагностических концепций и терапевтических подходов к этой группе заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Наиболее актуальными проблемами остаются геликобактер-ассоциированная патология, НПВП-гастропатии и их осложнения, а также вопросы ранней диагностики пренеопластических изменений и рака желудка.

Заключение. Заболевания желудка и ДПК остаются значимой проблемой гастроэнтерологии, несмотря на значительные достижения в последние десятилетия в области диагностики и лечения данной группы заболеваний ЖКТ.

Ключевые слова: *H. pylori*-ассоциированная язвенная болезнь, НПВП-гастропатия, атрофический гастрит, кровотечение, стеноз, полипы желудка, ДПК, рак желудка, диагностика, лечение.

Современная гастроэнтерология, как и вся медицинская наука, находится в постоянном развитии, динамически изменяясь в соответствии с требованиями сегодняшнего дня, когда уже недостаточно только выявлять и грамотно сопоставлять известные симптомы и синдромы с диагностическими критериями болезней. Будущее за тонкой, подчас молекулярной, диагностикой патологических процессов, будь то антигенные комплексы *H. pylori* или поверхностный (мембранный) комплекс антигенов пренеопластической клетки, и именно они в перспективе будут являться как предикторами течения заболеваний, так и индикаторами успешности терапии.

Семнадцатая Российская гастроэнтерологическая неделя показала основной вектор эволюции современной отечественной гастроэнтерологии как науки. Материалы форума позволяют не только актуализировать статистические показатели, но и интегрировать предложенные инновации в диагностические протоколы, унифицировать и оптимизировать терапевтические подходы к заболеваниям органов пищеварения.

Традиционно ведущей патологией *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) являются болезни гастродуоденальной зоны, которые по-прежнему не теряют своей актуальности, несмотря на значительные, подчас революционные изменения в области диагностики и лечения данных заболеваний, произошедшие в последние десятилетия.

Открытие и изучение важной роли инфекции *H. pylori* в этиопатогенезе многих распространенных болезней верхнего отдела ЖКТ ознаменовало своего рода переворот в гастроэнтерологии и

Original positions. The further accumulation and analysis of data on etiology, pathogenesis and clinical features of diseases of the stomach and duodenum based on the advanced methods of investigation. Elements of diagnostic concepts and therapeutic approaches for this group of diseases of *gastro-intestinal tract* (GIT) are modified. The most actual issues are: Helicobacter-associated pathology of the stomach, NSAID-related gastropathy and their complications and issues of early diagnostics of premalignant changes and stomach cancer.

Conclusion. Diseases of the stomach and duodenum remain significant problem of gastroenterology, despite of significant advances in last decades in diagnostics and treatment of these diseases of GIT.

Key words: *H. pylori*-peptic ulcer, NSAID-related gastropathy, atrophic gastritis, bleeding, stenosis, polyp of the stomach, duodenum, stomach cancer, diagnostics, treatment.

определило фундаментальное направление дальнейших исследований в этой области на десятилетия вперед. Появилась возможность перевести такие распространенные и хронически текущие заболевания, как *язвенная болезнь* (ЯБ) желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), активный хронический антральный гастрит типа В, атрофический гастрит в ряд потенциально излечимых состояний. Намечены реальные пути профилактики некардиального рака желудка.

Одновременно открытие возбудителя хронического гастрита и гастродуоденальной язвы побудило исследователей начать поиски микроорганизмов, возможно вызывающих патологические процессы как в органах пищеварения, так и в других органах и системах. Открыто, например, что только геликобактера существует около 24 видов, причем *H. heilmannii*, также как *H. pylori*, может вызывать явления гастрита с соответствующей симптоматикой. В этой связи определенный интерес представляет исследование, проведенное Е.А. Жуковой и соавт. [8] у детей с хроническим гастродуоденитом. Авторами методом ПЦР-диагностики биоптатов слизистой оболочки желудка и желудочного сока, наряду с компонентами ДНК *H. pylori*, были выявлены вирусы папилломы человека, простого герпеса, цитомегаловирус, грибы рода *Candida*.

Косвенно на возможную роль прочей инфекции в генезе заболеваний гастродуоденальной зоны, не ассоциированных с пилорическим геликобактером, указывают результаты исследования, проведенного Н.В. Бычковой и соавт. [4], которые методом проточной цитометрии изучали соотно-

шение субпопуляций лимфоцитов в биопсийном материале слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническим *H. pylori*-неассоциированным гастритом. Обнаружено, что среди Т-лимфоцитов Т-цитотоксические клетки преобладали над Т-хелперами ($CD3^+CD8^+$ — $69,6 \pm 2,3\%$, $CD3^+CD4^+$ — $23,6 \pm 1,5\%$, иммунорегуляторный индекс 0,34), что указывало на наличие клеточного иммунного ответа в отсутствие *H. pylori*.

Тема геликобактерной инфекции на прошедшем гастроэнтерологическом форуме была ведущей. Особый интерес представляла работа Н.В. Барышниковой и соавт. [2], посвященная оценке распространенности и генетической гетерогенности штаммов *H. pylori* у геликобактер-инфицированных пациентов в популяции жителей Санкт-Петербурга. Было проведено скрининговое обследование 200 человек, не предъявлявших жалоб со стороны ЖКТ, и 63 больных ЯБ ДПК. Анализ результатов показал, что среди лиц, не предъявлявших жалоб, число инфицированных *H. pylori* было достаточно высоким (74%). Однако у пациентов с ЯБ ДПК выявлялись более патогенные штаммы по сравнению со здоровыми добровольцами, что верифицировалось посредством детекции генов методом ПЦР.

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) всегда привлекал и продолжает привлекать к себе большое внимание исследователей, прежде всего как пренеопластическое состояние, ассоциированное с пилорическим геликобактером. Учитывая, что ХАГ, являясь чисто морфологическим понятием, течет в большинстве случаев бессимптомно, весьма актуальной остается необходимость скрининга данной патологии, в частности с помощью неинвазивного серологического тестового комплекса, известного как «GastroPanel», диагностическая эффективность которого доказана многочисленными исследованиями. Работы по указанной тематике сохраняют важное научно-практическое значение. Так, С.В. Герман и соавт. [7] подтвердили эффективность оценки уровней сывороточного пепсиногена-I (PG-I) и базального гастрина 17 (G17) как достоверных показателей атрофии слизистой оболочки, а уровня пепсиногена II и концентрации IgG — как маркеров геликобактерной инфекции. Авторами во время профилактического осмотра 500 человек сниженный уровень сывороточного PG-I был выявлен у 49 (10%). Из них повышенная концентрация G17, подтверждающая атрофию тяжелой степени, наиболее опасную в плане развития неопластического процесса, отмечена у 29 обследованных.

Особый интерес представляет исследование А.И. Олейника и соавт. [18], которыми также проводилась скрининговая серологическая диагностика с использованием тестового комплекса «GastroPanel», но обследовались 158 пациентов с клиническими проявлениями желудочной дис-

пепсии. У 77 (63%) больных были обнаружены атрофические изменения, при этом результаты неинвазивной диагностики подтверждались гистологическими исследованиями биоптатов слизистой оболочки желудка. Проведенное исследование указывает не только на возможность сочетания функциональной диспепсии и хронического атрофического гастрита. Делается также акцент на том, что при данном сочетании процент выявления атрофии слизистой желудка заметно выше, чем у людей с бессимптомным течением гастрита.

На сегодняшний день поражения ЖКТ, связанные с приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), — гастропатии стали значимыми в структуре заболеваний желудка и ДПК, по праву конкурируя с патологией, ассоциированной с *H. pylori*. Гастропатии на фоне приема НПВП, как правило, сочетаются с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и/или сердечно-сосудистой системы. Основная проблема в том, что НПВП-гастропатии чаще, чем другая патология, манифестируют серьезными осложнениями, среди которых на первом месте остается желудочное кровотечение. Это подтверждают исследования И.И. Беловой и Е.И. Деминой [3], показавших, что ведущими причинами осложненного течения *гастродуоденальных язв* (ГДЯ) являлись симптоматические язвы, ассоциированные с приемом НПВП и антикоагулянтов. В работе был проведен анализ 375 историй болезни пациентов с ГДЯ, пролеченных в городском гастроэнтерологическом отделении. Обнаружено, что из общего числа симптоматических изъязвлений язвы, ассоциированные с приемом НПВП и антикоагулянтов, имелись у 87,7% больных, у 95,9% из них зарегистрировано желудочное кровотечение.

В другой работе, проведенной А.В. Лебедевой и соавт. [13], оценено соответствие основных клинических проявлений поражения ЖКТ морфологической картине слизистой оболочки желудка при длительном (около 4 с половиной лет) приеме НПВП. Было установлено, что у большинства пациентов поражение ЖКТ протекало бессимптомно, особенно в случае сочетанного использования НПВП и глюкокортикостероидов. При этом степень выраженности клинических проявлений мало соответствовала изменениям эндоскопической картины, а наиболее тяжелые изменения слизистой наблюдались при длительном применении неселективных НПВП и одновременном приеме нескольких препаратов.

Что касается геликобактериоза и его участия в патогенезе гастро- и дуоденопатий, вызванных приемом НПВП, то здесь однозначных данных нет, как нет и сведений, исключающих указанный агент из причин, способствующих их развитию. Есть мнение, что в поражении ДПК решающим фактором агрессии является именно *H. pylori*, а

влияние НПВП, если и имеет место, то ему отводится попутная роль; в поражении желудка эти два агента взаимопотенцируют друг друга. Вместе с тем существуют сведения, по которым *H. pylori*, при его наличии, в 1,5–1,8 раза повышает риск поражения НПВП слизистой желудка и ДПК.

Важность учета инфицированности пилорическим геликобактером у пациентов, принимающих НПВП, подтверждается исследованиями О.И. Подсвировой и А.А. Яковлева [20], recommending в обязательном порядке включать эндоскопическое исследование желудка и ДПК в комплексе с ^{13}C дыхательным тестом на *H. pylori* в стандартизированный протокол обследования ревматологических больных.

О ^{13}C дыхательном тесте как тесте выбора для скрининга и определения эффективности эрадикации указывается и в исследовании С.И. Рапортова и соавт. [21]. В настоящее время данный тест рекомендован международными консенсусами по геликобактериозу как основной для диагностики *H. pylori* и определения эффективности проведенной эрадикационной терапии (ЭТ).

Возвращаясь к работе О.И. Подсвировой и А.А. Яковлева [20], следует сказать, что в рамках исследования был проведен ретроспективный анализ 844 историй болезней пациентов, страдавших ревматологической патологией и получавших более 8 нед неселективных НПВП. Оценивались протоколы ЭГДС, результаты дыхательного теста с мочевиной и протоколы гистологического исследования, согласно которым эрозивные и язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и ДПК имелись у 86,3% пациентов. Примечательно, что ассоциированный с *H. pylori* эрозивный гастрит обнаружен в 26,2% случаев, а эрозивная дуоденпатия — в 55,7%, т. е. значительно преобладала.

Другими словами, наличие геликобактериоза не может не учитываться при той или иной патологии желудка и ДПК и при его выявлении должна проводиться эрадикация, что и закреплено в соответствующих Маастрихтских консенсусах.

Несмотря на уже многолетнюю активную борьбу с основной причиной язвообразования в гастро-дуоденальной зоне — инфекцией *H. pylori*, распространенность ЯБ как в нашей стране, так и в большинстве стран мира не снижается. Это подтверждает анализ динамики распространенности ЯБ и ее клинических проявлений в Российской Федерации и мире за последние 40 лет, проведенный О.В. Третьяковой и В.В. Цукановым [25] на основе как собственных исследований, так и материалов, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе (PubMed) с 1970 по 2011 г. При этом в указанный период во многих российских регионах стабильно высокой, на уровне 10%, остается и частота осложнений ЯБ.

Определенный интерес представляют данные Е.Л. Лазуткиной и соавт. [12], получен-

ные в результате анализа 626 историй болезни пациентов с гастродуоденальными язвами, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении Областной клинической больницы г. Благовещенска. Своей целью исследователи поставили современную оценку структуры рассматриваемой патологии, ее осложнений, эндоскопических и прочих признаков заболевания. Обнаружена практически полная тождественность традиционно описываемых особенностей желудочной и дуоденальной локализаций язвенных дефектов. Так, незабываемым остается то, что язвы желудка возникают чаще у лиц 50–60-летнего возраста, а язвы ДПК — преимущественно у молодых мужчин. В целом для обеих локализаций мужской пол оказался преобладающим над женским (68,0 и 32,0% соответственно), при этом отягощенная наследственность имела место в 59,9% случаев. *H. pylori* выявлялся у 74,8% больных с язвой желудка и у 97,8% с язвой ДПК. Частота встречаемости гигантских язв была выше у лиц старших возрастных групп. В структуре осложнений перфорация составила 2,1%, пенетрация — 1,6%, малигнизация — 3,3%, кровотечение — 13,7%.

Все это согласуется с большинством многолетних исследований и свидетельствует о достаточном консерватизме данной патологии. Причем половая и возрастная детерминированность, «излюбленная» локализация язв, типичность симптоматики и структура осложнений указывают не только на определенное несходство механизмов язвообразования в желудке и ДПК, но и на наличие общих черт, объединяющих язвенные поражения по-прежнему в единую категорию — язвенную болезнь.

В последнее время все чаще встает вопрос об оценке качества жизни пациентов с различной патологией, и ЯБ здесь не исключение. Примером служит сравнительная оценка психологических показателей и качества жизни у лиц разных возрастных групп, проведенная Л.Е. Смирновой и соавт. [22]. В исследование были включены 420 больных ЯБ желудка или ДПК, сочетающейся с артериальной гипертензией. Психодиагностические методики включали: шкалу Л. Ридера, тест СМОЛ (сокращенный многофакторный опросник для исследования личности), шкалу реактивной и личностной тревожности Спилберга—Ханина, шкалу депрессии Гамильтона, а также методику исследования качества жизни Кардиологического научного центра РАМН. Выяснилось, что у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с пациентами меньшей возрастной категории наблюдались не только более выраженные психопатологические изменения, но и менее благоприятное течение заболевания: чаще диагностировались крупные язвы, среднетяжелое и тяжелое течение, осложнения (кровотечение, анемия), сопутствующие эрозивные поражения слизистой оболочки,

атипичные клинические проявления. Все это, в свою очередь, свидетельствует о том, что ЯБ — патология не только желудка или ДПК, а всего организма в целом, требующая обязательного учета определенных возрастных особенностей.

Проведенные исследования подтверждают, что в настоящее время язвенную болезнь рано сбрасывать со счетов, она продолжает сохранять актуальность несмотря на раскрытие ведущей роли пилорического геликобактера в происхождении ее основной формы и достигнутые успехи в лечении.

На текущий момент совершенно очевидны роль эрадикации *H. pylori* в течении ЯБ, ассоциированной с данным микроорганизмом и важность разработки оптимальных способов антигеликобактерной терапии, что продемонстрировано многочисленными клиническими исследованиями, выполненными в нашей стране и за рубежом. В большинстве случаев после успешной эрадикации прекращается хроническое рецидивирующее течение заболевания, значительно снижается риск таких осложнений, как язвенные кровотечения. Однако результаты современной ЭТ нельзя признать удовлетворительными, прежде всего из-за роста резистентности *H. pylori* к кларитромицину как основному ее компоненту.

Предлагаются различные способы преодоления резистентности: увеличение продолжительности курса лечения, введение препаратов висмута в терапию первой линии, изменение схемы лечения (последовательная терапия) и др. В частности, при назначении последней схемы курс терапии делится на два равных этапа. В первые пять дней пациент получает *ингибитор протонной помпы* (ИПП) в стандартной дозе 2 раза в сутки и амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, а следующие пять дней тройную терапию в составе ИПП, кларитромицина (500 мг 2 раза) и тинидазола (500 мг 2 раза). Серия клинических исследований с участием не менее 100 пациентов в каждом из них, проведенных в Италии и Испании, показала очень многообещающие результаты данной схемы как у взрослых, так и у детей. Уровень эрадикации при хорошей переносимости лечения составил 91–95% [31–37].

В этой связи интересно исследование, проведенное Б.Д. Старостиним и Г.А. Старостиной [24], изучавших эффективность не только последовательной ЭТ, включенной в рекомендации консенсуса Маастрихт-IV (Флоренция, 2010), но и дополнительного введения в схему лечения препарата на основе висмута трикалия дицитрата. Всего было обследовано 67 пациентов, которым провели 10-дневный курс такой терапии. Показатель эрадикации *H. pylori* по данным контроля (иммуноферментный анализ антигена *H. pylori* в кале, экспресс-тест на уреазную активность *H. pylori* и гистологическое исследование биоптатов из тела и антрального отдела желудка) составил 88%, что является вполне допустимым на сегодня уров-

нем, тем более для региона (Санкт-Петербург), где резистентность к кларитромицину достаточно высока.

Обсуждая результаты, полученные авторами с помощью данной схемы ЭТ, нельзя не подчеркнуть, что здесь, по-видимому, решающую роль сыграло не только изменение последовательности назначения антибиотиков амоксициллина и кларитромицина, но и особые свойства висмута трикалия дицитрата, антигеликобактерный эффект которого обусловлен подавлением подвижности и адгезии бактерии к эпителиоцитам, а также преципитацией на мембране бактериальной клетки с последующим нарушением ее проницаемости и гибелью микроорганизма. Кроме того, известно, что применение препаратов висмута эффективно как за счет собственных антибактериальных свойств, так и вследствие способности успешно преодолевать резистентность *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу.

Другими отечественными исследователями (Осадчук А.М. и соавт.) [19] для повышения эффективности лечения в традиционную 7-дневную схему ЭТ первой линии вводилась 2-аминоэтансульфоновая кислота — таурин — по 500 мг 2 раза в день. При этом обнаружено: данный вид лечения достоверно увеличивал процент элиминации *H. pylori* и существенно улучшал характеристики клеточного гомеостаза, что подтверждалось большим снижением индекса апоптоза ($I_{\text{АПТ}}$) и экспрессии Ki-67, Bcl-2 спустя 6 нед от начала лечения по сравнению с обычной тройной терапией (контроль). По-видимому, полученный эффект от применения таурина можно связать с его комплексным (иммуномодулирующим, противовоспалительным) действием, но это, безусловно, требует дальнейшего углубленного изучения.

Немаловажное значение имеет и переносимость ЭТ. Позиция рациональности ее назначения играет немалую роль, особенно в рамках возможного негативного действия на микробиоценоз кишечника. Ситуацию усугубляет как увеличение количества антибиотиков, так и пролонгация курса терапии. В исследовании Л.М. Мосиной и соавт. [16] ставилась задача изучения бактериологическим методом микрофлоры кишечника у больных ЯБ желудка и ДПК до и после проведения ЭТ. На большом материале (134 пациента) показано, что нарушения качественного и количественного состава микрофлоры имело место у всех пациентов еще до начала ЭТ, а на ее фоне ситуация ухудшалась, что свидетельствует о необходимости учитывать данный фактор при разработке оптимальных протоколов ЭТ.

Известно, что нерациональная антибиотикотерапия, неблагоприятная экологическая обстановка, возрастание стрессовых воздействий создают условия для повсеместного распространения дисбиоза желудочно-кишечного тракта, активации

хронических бактериальных инфекций, аллергии организма взрослых и детей. Являясь вторичной патологией, дисбиоз увеличивает тяжесть и ухудшает прогноз течения основного процесса, а успешное устранение дисбиотических нарушений улучшает результаты лечения первичного заболевания. Коррекция дисбиотических расстройств должна предусматривать включение в состав комплексной терапии препаратов, способствующих восстановлению микроэкологии и нормализации системы местного иммунитета. Применение микробных биопрепаратов, в качестве действующего начала в которых используется нормальная микрофлора с высокими антагонистическими и ферментативными свойствами, является перспективным направлением в лечении геликобактер-ассоциированных заболеваний.

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, частота осложнений эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК остается значительной и не имеет заметной тенденции к снижению. Выше отмечалось, что ведущим осложнением ЯБ является кровотечение. Летальность при рецидиве кровотечения также остается высокой (в среднем до 40%).

В настоящее время основным методом лечения при кровоточащих язвах гастродуоденальной зоны считается консервативный способ гемостаза. Его эффективность, по данным анализа 798 наблюдений, проведенного В.И. Шапошниковым и С.Н. Ралко [28], при применении различных методов (орошение смесью 70% спирта и 5% раствора аминокaproновой кислоты, подслизистые инъекции 70% спирта, коагуляция капрофером) составила 26,3% для первичной остановки кровотечения, 21,9% при вторичном рецидиве и 14,4% при третьем рецидиве, т. е. в общей сложности 62,8%. У 11,6% пациентов первичная консервативная остановка кровотечения не удалась, и они были прооперированы в экстренном порядке, 25,6% больных с угрозой рецидива кровотечения были подвергнуты хирургическому лечению в отсроченном порядке. В целом же эффективность инъекционных методов гемостаза, особенно комбинированных, может достигать 90% [23].

Несомненный интерес заслуживает исследование П.Д. Фомина и соавт. [26], целью которого явилось улучшение результатов хирургического лечения острых кровоточащих гастродуоденальных язв. В рамки работы было включено 1696 пациентов. Исследователями разработана и применена активно-индивидуализированная тактика, в основе которой использован алгоритм, учитывающий возможность применения неотложных (превентивных) операций в первые 6–12 ч после поступления пациента в стационар. Данная тактика позволила уменьшить количество операций на высоте кровотечения с 62 до 9,5%, значительно снизив общую летальность.

К тяжелым осложнениям ЯБ относится перфорация язвенного дефекта, развивающаяся по разным статистическим данным в 3–20% случаев. Основным способом лечения больных при этом является экстренное хирургическое вмешательство, однако его вариантов много и исходы, в том числе отдаленные результаты, могут быть различными. Какие вмешательства можно назвать операциями выбора?

Ретроспективный анализ итогов лечения 724 больных, оперированных по поводу перфоративной язвы ДПК, включая отдаленные результаты, проведенный Е.Н. Шепетько и Д.А. Струменским [29], позволил сделать вывод о целесообразности и обоснованности применения у пациентов с грубыми морфологическими изменениями в области язвенного дефекта и язвенным анамнезом радикальных операций иссечения язвы в сочетании с рациональными видами ваготомий.

Что касается больных с развившимся пилородуоденальным стенозом, являющимся следствием рубцевания язвенного дефекта или плотного инфильтрата в области активной язвы, чаще расположенного в зоне привратника или луковицы ДПК, то морфофункциональные исследования Д.М. Кадырова и соавт. [10] показали, что у 96,7% больных с данным осложнением обнаруживается высокая или средняя степень инвазии *H. pylori* в слизистую антрума и тела желудка, а повышение кислотно-пептической агрессии и депрессия кислотонейтрализации в желудке коррелируют со степенью стеноза. При этом развивающаяся декомпенсация моторно-эвакуаторной функции желудка, являясь динамическим процессом, имеет 4 уровня: функциональная декомпенсация грааций А, Б, В и дегенерация миоструктуры желудка Г. При уровнях декомпенсации А и Б сохраняется гипертрофия миоструктуры, при уровне В отмечается начальная дистрофия в миоструктуре тела желудка при сохранности миоструктуры антрального отдела, при уровне Г обнаруживаются истончение и дистрофические изменения в миоструктуре как тела, так и антрального отдела желудка. Перечисленные данные могут являться базисом для оптимизации лечебной тактики, в том числе для назначения прокинетиков.

Говоря о стенозе привратника, нельзя обойти вопрос о его верификации с помощью современных инструментальных методов исследования. В частности, с традиционным рентгеновским и эндоскопическим методами в таких ситуациях может успешно конкурировать ультразвуковая диагностика (трансабдоминальное УЗИ), что и было убедительно показано в работе З.А. Лемешко и З.М. Османовой [14].

Несомненно, своевременная эрадикация пилорического геликобактера в комбинации с эффективной кислотосупрессивной терапией ИПП последних поколений является единственно воз-

можной профилактикой возникновения указанных грозных осложнений.

Проблема рака желудка в популяции Российской Федерации по-прежнему занимает первое место среди всех злокачественных опухолей по уровню заболеваемости и смертности. Это характерно для всех регионов без исключения. Большое внимание привлекают материалы комплексного анализа по данной проблеме, основанного на сведениях, представленных в отечественной и зарубежной литературе (PubMed), и эпидемиологических исследованиях динамики предраковых заболеваний и факторов риска развития рака желудка, выполненных в Тыве, Хакасии, Эвенкии, Якутии и Красноярске в период с 1970 по 2011 г. (В.В. Цуканов, О.С. Амелчугова) [27]. Результаты анализа показали, что заболеваемость раком желудка в Российской Федерации колеблется в пределах около 30 случаев на 100 000 населения, аномально высокая она у коренного населения севера европейской части страны, Бурятии и Тывы.

Инфицированность *H. pylori* (взаимосвязь развития некардиального рака желудка с пилорическим геликобактером доказана) у взрослого городского и сельского населения составляет 80–90%. Весьма значительными в этом плане являются также цифры распространения курения табака и потребления соленых продуктов. Ситуацию усугубляет отсутствие в России на сегодняшний момент национальных программ по ранней диагностике и профилактике рака желудка.

Важным моментом в проблеме как геликобактериоза, так и рака желудка, отраженным в рекомендациях международных консенсусов (Маастрихт III и IV), является вопрос о необходимости эрадикации у больных, перенесших оперативное вмешательство (резекцию желудка), особенно по поводу онкопатологии. В этой связи большое практическое значение имеет работа Е.К. Баранской и соавт. [1] о диагностике геликобактериоза у данных пациентов, выявившая сохранение высокой степени обсемененности слизистой оболочки культи желудка *H. pylori*. Авторами предложено с целью предупреждения дегенеративно-дистрофических процессов в этой области и постгастрорезекционных расстройств, а также для создания алгоритма и выбора мероприятий по реабилитации лиц, перенесших гастрэктомию, проводить комплексную диагностику геликобактериоза.

В последнее время достаточное распространение получило исследование онкомаркёров в качестве скрининг-факторов для раннего распознавания онкопатологии, в том числе рака желудка. Однако диагностическая ценность различных маркёров неоднозначна. Считается, что онкомаркёр СА 72-4 специфичен для рака желудка, яичников и легких. Его особенно высокий уровень наблюдается именно у больных со злокачественными опухолями желудка, в связи с чем данный показатель

широко применяется для контроля за течением этого заболевания и эффективностью проводимой терапии. Вместе с тем результаты исследования, выполненного у 50 больных раком желудка (аденокарцинома, перстневидно-клеточный рак), показали, что уровень СА 72-4 в крови этих пациентов в большинстве случаев не коррелировал с эндоскопическими находками и не зависел от гистологической структуры новообразования. По мнению авторов, это может быть связано с различными биологическими свойствами опухолей, возможными даже при их сходном гистологическом строении (Е.Ю. Златник и соавт.) [9].

Известно, что разные по строению опухоли отличаются своей пролиферативной активностью, от которой зависят течение процесса, результаты терапии и в целом прогноз болезни. В исследовании Л.Е. Гаганова и соавт. [5] изучался индекс пролиферации Ki-67 после 55 гастрэктомий по поводу карцином желудка, имеющих «желудочный», «кишечный» и «смешанный» иммуннофенотипы. В исследованных группах карцином индекс пролиферации варьировал от 9 до 85%, составляя в среднем $43 \pm 18\%$. Опухоли, имеющие индекс пролиферации выше 43%, относили к карциномам с «высокой», ниже — с «низкой» пролиферативной активностью. Карциномы с «желудочным» иммуннофенотипом имели «высокую» пролиферативную активность в 64% наблюдений, «низкую» — в 36%, со «смешанным» иммуннофенотипом — соответственно в 32 и 68%. Новообразования с «кишечным» иммуннофенотипом во всех случаях имели «низкую» величину изучавшегося показателя. Такая большая разница пролиферативной активности опухолей с «желудочным» и «смешанным» иммуннофенотипом свидетельствовала о прогностической ценности рассматриваемого параметра.

Немаловажное значение как для ранней диагностики, определения стадии болезни, так и выработки тактики лечения имеет выбор современных методов инструментальных исследований опухолевого процесса. Диагностические возможности динамической *мультиспиральной компьютерной томографии* (МСКТ) в период предоперационного стадирования рака желудка изучали Н.В. Гагарина и соавт. [6]. У 40 пациентов с гистологически верифицированным раком желудка МСКТ проводили на 320-срезовом томографе с оценкой толщины стенки органа, наличия перигастральной лимфоаденопатии и отдаленных метастазов. В процессе анализа полученных изображений отмечена четкая корреляция толщины измененной стенки с глубиной инвазии. Результаты исследования показали высокую информативность данного метода, который с большой точностью при подозрении на раковую опухоль позволял устанавливать как глубину ее проникновения в стенку желудка, так и поражение соседних структур и органов, а также регионарных лимфоузлов,

что может быть использовано для предоперационного определения стадии рака.

Трудно переоценить значение своевременного обнаружения и лечения предраковых состояний в самые ранние сроки их развития. Речь идет о выявлении и ведении больных с доброкачественными эпителиальными образованиями, именуемыми полипами желудка. В этом плане очередной убедительный материал представлен в ходе анализа ближайших и отдаленных результатов эндоскопической полипэктомии, выполненного П.А. Никифоровым и соавт. [17]. Полученные данные подтверждают связь полипов желудка с раковым поражением этого органа и свидетельствуют о необходимости морфологической верификации новообразований и динамического наблюдения до и после их удаления.

Проблеме своевременной эрадикации *H. pylori* в комплексном лечении полипов желудка с целью предотвращения прогрессирования диспластических изменений слизистой оболочки и сокращения частоты рецидивов посвящен также анализ 1821 оперативного эндоскопического исследования у больных в возрасте от 15 до 86 лет за период с 1995 по 2010 г. (И.В. Маев и соавт.) [15]. Установлено, что 69% пациентов с полипами желудка были контаминированы инфекцией *H. pylori*. У 86% из них выявлены выраженные воспалительные изменения слизистой, на фоне которой располагались данные образования, у остальных имелись умеренные явления воспаления. При этом в последней группе в 55% обнаруживался пилорический геликобактер. В предоперационный период 199 инфицированным пациентам была проведена эрадикационная терапия, а в послеоперационный — противоязвенная терапия в течение 14 дней с эндоскопическим контролем сроков заживления дефектов.

Эпителизация на месте удаленных полипов через 4 нед после вмешательства наступила у

91,2±1,5% больных, причем в случаях с предоперационной эрадикацией — во всех наблюдениях. У 7,2% инфицированных *H. pylori* пациентов, которым полипы по тем или иным причинам не были удалены и эрадикация не проводилась, был отмечен дальнейший рост новообразований, а рецидивы полипов при отсутствии эрадикации возникали в 9%. После эрадикационной терапии продолжение роста полипов наблюдалось лишь у 3,5% больных, рецидивы — только в 2,8% случаев.

Фактор инфицирования *H. pylori* в генезе и течении полипообразования, как описано выше, безусловно, является очень важным, особенно при желудочной локализации, но, по-видимому, не единственным. Определенный интерес здесь представляет исследование М.Р. Конорева и соавт. [11], в котором с высокой степенью достоверности установлено, что и кислотная агрессия влияет на изменение морфологической структуры полипов луковицы ДПК по каскаду: неизменная слизистая оболочка → гиперплазия → метаплазия (с повреждением СО) → тубулярная аденома.

Что касается современных методов оперативного эндоскопического удаления полипов желудка, то анализ 103 лазерных фотодеструкций у 96 пациентов показал эффективность данного метода как при одиночных, так и при множественных полипах второго и третьего типа. Осложнений в виде перфораций и кровотечений отмечено не было. В целом лазерная фотодеструкция позволяет добиваться радикального удаления полипов и снижения числа осложнений (А.Г. Шулешова и соавт.) [30].

Представленные работы, несомненно, заслуживают внимания как в теоретическом, так и в практическом отношении, и их результаты могут с успехом использоваться в лечебно-диагностической деятельности.

Список литературы

1. Баранская Е.К., Сизова Ж.М., Великолуг К.А. (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Федеральное бюро медико-социальной экспертизы, Москва, Россия). Диагностика геликобактериоза у больных и инвалидов с оперированным желудком // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल. — 2011. — Т. 21, № 5 (прил. 38; Материалы Семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели) — С. 166.
1. Baranskaya Ye.K., Sizova Zh.M., Velikolug K.A. (Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development; Federal Bureau of Medical-Social Expertise, Moscow, Russia). Diagnostics of Helicobacter infection in patients and handicapped persons after stomach surgery // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, № 5 (Suppl. 38; Proceedings of the Seventeenth Russian week of gastroenterology) — P. 166.
2. Барышников Н.В., Успенский Ю.П., Смирнова А.С. и др. (Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова; 2 НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия). Особенности распространенности инфекции и вирулентности штаммов *Helicobacter pylori* в Санкт-Петербурге. — Там же. — С. 21.
2. Baryshnikova N.V., Uspensky Yu.P., Smirnova A.S. et al. (Mechnikov Saint Petersburg State Medical Academy; 2nd Scientific research institute of experimental medicine of The Russian Academy of Medical Science, Saint Petersburg, Russia). Prevalence of infection and virulence of Helicobacter pylori strains in Saint Petersburg. — Ibid. — P. 21.
3. Белова И.И., Демина Е.И. (Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия). Причины гастродуоденальных язв и характер осложнений у пациентов городского гастроэнтерологического отделения. — Там же. — С. 21.
3. Belova I.I., Demina Ye.I. (Altay state medical university, Barnaul, Russia). The causes of gastroduodenal ulcers and morbidity pattern in patients of gastroenterological department of city hospital. — Ibid. — P. 21.
4. Бычкова Н.В., Михайлова И.А., Давыдова Н.И. и др. (ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-

- Петербург). Субпопуляционный состав лимфоцитов слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническим гастритом. — Там же. — С. 22.
4. *Bychkova N.V., Mikhaylova I.A., Davydova N.I.* et al. (Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Natural Disaster Consequences, Saint Petersburg). Subpopulation composition of stomach mucosa lymphocytes in patients with chronic gastritis. — Ibid. — P. 22.
 5. *Гаганов Л.Е., Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А.* (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия). Сравнительное изучение пролиферативной активности карцином желудка. — Там же. — С. 24.
 5. *Gaganov L.E., Gurevich L.Ye., Korsakova N.A.* (Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia). A comparative study of proliferative activity of stomach carcinomas. — Ibid. — P. 24.
 6. *Гагарина Н.В., Левкин В.В., Огнева О.В., Крылов Н.Н.* (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия). Динамическое сканирование для предоперационного стадирования рака желудка. — Там же. — С. 161.
 6. *Gagarina N.V., Levkin V.V., Ogneva O.V., Krylov N.N.* (Sechenov First Moscow state medical university, Russia). Dynamic scanning for preoperative staging of stomach cancer. — Ibid. — P. 161.
 7. *Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В.* (НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды, Москва, Россия). Неинвазивный скрининг атрофического гастрита при массовых осмотрах населения. — Там же. — С. 25.
 7. *German S.V., Zyкова I.E., Modestova A.V., Yermakov N.V.* (Scientific Research Institute for Human Ecology and Environmental Hygiene, Moscow, Russia). Non-invasive screening diagnostics of atrophic gastritis at mass population surveys. — Ibid. — P. 25.
 8. *Жукова Е.А., Видманова Т.А., Канькова Н.Ю., Ермолина Е.В.* (Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии, Россия). Микрофлора желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастроудоденитом. — Там же. — С. 118.
 8. *Zhukova Ye.A., Vidmanova T.A., Kankova N.Yu., Yermolina Ye.V.* (Nizhny Novgorod scientific research institute of pediatric gastroenterology, Russia). Microflora of the stomach and duodenum in children with chronic gastroduodenitis. — Ibid. — P. 118.
 9. *Златник Е.Ю., Дмитриева С.Д., Семченкова Л.В.* и др. (РНИОИ, Ростов-на-Дону, Россия). Оценка диагностической значимости уровня СА 72-4 у больных раком желудка. — Там же. — С. 27.
 9. *Zlatnik Ye.Yu., Dmitriyeva S.D., Semchenkova L.V.* et al. (Rostov Scientific Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia). Diagnostic value of CA 72-4 level in stomach cancer patients. — Ibid. — P. 27.
 10. *Кадыров Д.М., Кодиров Ф.Д., Курбонов Д.М., Табаров З.В.* (Институт гастроэнтерологии АМН, Душанбе, Таджикистан). Патологические сдвиги при формировании язвенного пилородуоденального стеноза (ПДС). — Там же. — С. 28.
 10. *Kadyrov D.M., Kodirov F.D., Kurbonov D.M., Tabarov Z.V.* (Gastroenterology Institute, Academy of Medical Science, Dushanbe, Tadjikistan). Pathophysiological and morphological alterations at ulcerative pyloroduodenal stenosis (PDS). — Ibid. — P. 28.
 11. *Коноров М.Р., Матвеев М.Е., Дадерка Е.Л., Крылов А.Ю.* (Государственный медицинский университет, Витебск, Белоруссия). Этиологические факторы, влияющие на развитие полипов луковицы двенадцатиперстной кишки. — Там же. — С. 43.
 11. *Konorev M.R., Matveyenko M.Ye., Daderka Ye.L., Krylov A.Yu.* (State medical university, Vitebsk, Belarus). Etiological factors affecting development of duodenal bulb polyps. — Ibid. — P. 43.
 12. *Лазуткина Е.Л., Суслова Ю.В., Трусова Л.А., Пушкарева В.В.* (Амурская государственная медицинская академия; Амурская областная клиническая больница, Благовещенск, Россия). Анализ язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов гастроэнтерологического отделения АОКБ. — Там же. — С. 31.
 12. *Lazutkina Ye.L., Suslova Yu.V., Trusova L.A., Pushkareva V.V.* (Amur state medical academy; Amur regional hospital, Blagoveshchensk, Russia). Analysis of ulcerative gastroduodenal lesions in patients of gastroenterological department of Amur regional clinical hospital. — Ibid. — P. 31.
 13. *Лебедева А.В., Зубкова И.В., Комарова А.С., Семенова О.В.* (Государственная медицинская академия; Областная клиническая больница, Иваново, Россия). Особенности клинических проявлений НППП-гастропатий. — Там же. — С. 31.
 13. *Lebedeva A.V., Zubkova I.V., Komarova A.S., Semenova O.V.* (State medical academy; Regional hospital, Ivanovo, Russia). Features of NSAID-gastropathies clinical symptoms. — Ibid. — P. 31.
 14. *Лемешко З.А., Османова З.М.* (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; РМЦ, Махачкала, Россия). Выявление и дифференциальная диагностика причин органического стеноза привратника при ультразвуковом исследовании. — Там же. — С. 162.
 14. *Lemeshko Z.A., Osmanova Z.M.* (Sechenov First Moscow state medical university; RMC, Makhachkala, Russia). Revealing and differential diagnostics of the causes of organic pyloric stricture at ultrasound investigation. — Ibid. — P. 162.
 15. *Маев И.В., Тимченко И.В., Астраханцев А.Ф.* и др. (Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», МСЧ № 33, Москва, Россия). Эрадикация *Helicobacter pylori* в комплексном подходе к проблеме лечения полипов желудка. — Там же. — С. 156.
 15. *Mayev I.V., Timchenko I.V., Astrakhansev A.F.* et al. (Semashko Central hospital N2 of Open Society «Russian Railways», Medical unit N33, Moscow, Russia). Helicobacter pylori eradication in comprehensive approach to stomach polyp treatment. — Ibid. — P. 156.
 16. *Мосина Л.М., Матвеева Л.В., Митина Е.А., Гераскин А.Е.* (Медицинский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия). Состав кишечной микрофлоры при эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью. — Там же. — С. 54.
 16. *Mosina L.M., Matveyeva L.V., Mitina Ye.A., Geraskin A.Ye.* (Ogaryov Medical state university, Saransk, Russia). Composition of intestinal microflora at eradication therapy in peptic ulcer patients. — Ibid. — P. 54.
 17. *Никифоров П.А., Ляпунова В.Н., Бурков С.Г.* и др. (ГМУ Управления делами Президента РФ, Москва, Россия). Ближайшие и отдаленные результаты эндоскопической полипэктомии и рак желудка. — Там же. — С. 152.
 17. *Nikiforov P.A., Lyapunova V.N., Burkov S.G.*, et al. (State municipal institution Administrative offices of the President of Russian Federation, Moscow, Russia). Early and long-term outcomes of endoscopic polypectomy and stomach cancer. — Ibid. — P. 152.
 18. *Олейник А.И., Кремзер А.А., Шевченко И.Н.* (Государственный медицинский университет, Запорожье, Украина). Неинвазивная диагностика хронического атрофического гастрита. — Там же. — С. 33.
 18. *Oleynik A.I., Kremzer A.A., Shevchenko I.N.* (State medical university, Zaporozhye, Ukraine). Non-invasive diagnostics of chronic atrophic gastritis. — Ibid. — P. 33.
 19. *Осадчук А.М., Балашов Д.В., Осадчук М.А.* (Самарский государственный медицинский университет; Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия). Сравнительная оценка эффективности схем эрадикационной терапии *H. pylori* в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. — Там же. — С. 33.

19. Osadchuk A.M., Balashov D.V., Osadchuk M.A. (Samara state medical university; Sechenov First Moscow state medical university, Russia). Comparative assessment of efficacy of *H. pylori* eradication therapy modes in treatment of duodenal peptic ulcer. — Ibid. — P. 33.
20. Подсви́рова О.И., Яковлев А.А. (Государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия). Частота контаминации *Helicobacter pylori* и структура поражений гастродуоденальной слизистой у ревматологических больных, принимающих неселективные противовоспалительные препараты. — Там же. — С. 56.
20. Podsvirova O.I., Yakovlev A.A. (State medical university, Rostov-on-Don, Russia). Frequency of *Helicobacter pylori* infection and pattern of gastroduodenal lesions in rheumatological patients receiving non-selective anti-inflammatory drugs. — Ibid. — P. 56.
21. Рапопорт С.И., Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Сакович Л.В. (Центральная клиническая больница № 6 ОАО «РЖД», Москва, Россия). Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике *H. pylori*. — Там же. — С. 166.
21. Rapoport S.I., Samsonov A.A., Grechushnikov V.B., Sakovich L.V. (Central hospital N6 of Open Society «Russian Railways», Moscow, Russia). Diagnostic value of breath tests in *H. pylori* infection diagnostics. — Ibid. — P. 166.
22. Смирнова Л.Е., Ковтунова Н.П., Вороненко О.В. (Государственная медицинская академия, Тверь, Россия). Исследование психологических особенностей и качества жизни у больных язвенной болезнью. — Там же. — С. 149.
22. Smirnova L.Ye., Kovtunova N.P., Voronenko O.V. (State medical academy, Tver, Russia). Investigation of psychologic features and quality of life in peptic ulcer patients. — Ibid. — P. 149.
23. Сотников В.Н., Дубинская Т.К., Разживина А.А. Эндоскопическая диагностика и эндоскопические методы лечения кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта: Учебное пособие. — М.: РМАПО, 2000. — 48 с.
23. Sotnikov V.N., Dubinskaya T.K., Razzhivina A.A. Endoscopic diagnostics and endoscopic methods of treatment of bleedings from the upper regions of gut: manual. — M.: Russian Medical Academy for Postgraduate Education, 2000. — 48 p.
24. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. (Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия). Эрадикация *Helicobacter pylori* у пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 5 (прил. 38; Материалы Семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели) — С. 36.
24. Starostin B.D., Starostina G.A. (City polyclinic № 38, Saint Petersburg, Russia). Helicobacter pylori eradication in patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, № 5 (Suppl. 38; Proceedings of the Seventeenth Russian gastroenterological week) — P. 36.
25. Третьякова О.В., Цуканов В.В. (НИИ МПС СО РАМН, Красноярск, Россия). Меняются ли распространенность и клинические проявления язвенной болезни в России?. — Там же. — С. 37.
25. Tretyakova O.V., Tsukanov V.V. (Scientific research institute of medical problems of the North, Siberian department of the Russian academy of medical sciences, Krasnoyarsk, Russia). Do prevalence and clinical symptoms of peptic ulcer in the Russia change?. — Ibid. — P. 37.
26. Фомин П.Д., Шенетько Е.Н., Смикодуб А.А. (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина). Хирургическое лечение гастродуоденальных язвенных кровотечений и коррекция постгеморрагических анемий гемопоэтическими стволовыми клетками. — Там же. — С. 37.
26. Fomin P.D., Shepetko Ye.N., Smikodub A.A. (Bogomolets national medical university, Kiev, Ukraine). Surgical treatment of gastroduodenal ulcer bleedings and treatment of posthemorrhagic anemia by hemopoietic stem cells. — Ibid. — P. 37.
27. Цуканов В.В., Амелчугова О.С. (НИИ МПС СО РАМН, Красноярск, Россия). Заболеваемость, факторы риска и возможности профилактики рака желудка у населения России. — Там же. — С. 38.
27. Tsukanov V.V., Amelchugova O.S. (Scientific research institute of medical problems of the North, Siberian department of the Russian academy of medical sciences, Krasnoyarsk, Russia). Morbidity, risk factors and potentials of prophylaxis of stomach cancer at the population of Russia. — Ibid. — P. 38.
28. Шапошников В.И., Ралко С.Н. (Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия). Эволюция тактики и методов хирургического лечения перфоративных дуоденальных язв. — Там же. — С. 40.
28. Shaposhnikov V.I., Ralko S.N. (Kuban State Medical university, Krasnodar, Russia). Evolution of tactics and methods of surgical treatment of perforative duodenal ulcers. — Ibid. — P. 40.
29. Шенетько Е.Н., Струменский Д.А. (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина). Эволюция тактики и методов хирургического лечения перфоративных дуоденальных язв. — Там же. — С. 41.
29. Shepetko Ye.N., Strumensky D.A. (Bogomolets national medical university, Kiev, Ukraine). Evolution of tactics and methods of surgical treatment of perforative duodenal ulcers. — Ibid. — P. 41.
30. Шулешова А.Г., Осин В.Л., Сафронов А.М., Дуванский В.А. (УНМЦ Управления делами Президента РФ; ГНЦ лазерной медицины, Москва, Россия). Лазерные и электрохирургические методики лечения полипов желудка. — Там же. — С. 158.
30. Shuleshova A.G., Osin V.L., Safronov A.M., Duvansky V.A. (Educational Scientific Medical Center, Administrative offices of the President of Russian Federation, Moscow, Russia; State scientific center of laser medicine, Moscow, Russia). Laser and electrosurgical procedures at treatment of stomach polyps. — Ibid. — P. 158.
31. De Francesco V., Della Valle N., Stoppino V. et al. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19. — P. 993–998.
32. De Francesco V., Zullo A., Hassan C. et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomized study // Dig. Liver Dis. — 2004. — Vol. 36. — P. 322–326.
33. Delgado J., Bujanda L., Gisbert P. et al. Effectiveness of a 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 112.
34. Focareta R., Forte G., Forte F. et al. Could the 10-days sequential therapy be considered a first choice treatment for the eradication of *Helicobacter pylori* infection? // Dig. Liver Dis. — 2003. — Vol. 35 (suppl. 4). — P. 33.
35. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S.P. et al. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — P. 1414–1419.
36. Hassan C., de Francesco V., Zullo A. et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 18. — P. 641–646.
37. Zullo A., Vaira D., Vakil N. et al. High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17. — P. 719–726.

УДК 616.33-002.27-053.86(571.51)

Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярска старше 45 лет

В.В. Цуканов¹, О.В. Третьякова², О.С. Амелчугова¹, Э.В. Каспаров¹,
Д.В. Родина¹, А.В. Васютин¹, Н.Н. Буторин³, Ю.Л. Тонких¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Красноярск

² Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 14 г. Красноярска»

³ Хакасская республиканская больница, г. Абакан

The prevalence of atrophic gastritis of the body of stomach at Krasnoyarsk population over 45 years old

V.V. Tsukanov¹, O.V. Tret'yakova², O.S. Amelchugova¹, E.V. Kasparov¹, D.V. Rodina¹,
A.V. Vasyutin¹, N.N. Butorin³, Yu.L. Tonkikh¹

¹ State state-funded institution «Scientific research institute of medical problems of the North» Siberian department of the Russian academy of medical sciences, Krasnoyarsk

² Municipal budget institution of public health service «City polyclinic N14. Krasnoyarsk»

³ Khakas republic hospital, Abakan

Цель исследования. Определить распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярска старше 45 лет.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели определялось содержание пепсиногена-1, пепсиногена-2 и наличие антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови при помощи тест-системы «Гастропанель» («Биохит», Финляндия).

Aim of investigation. To determine prevalence of atrophic gastritis of body of the stomach at Krasnoyarsk population over 45 years old.

Material and methods. Level of pepsinogen-1, pepsinogen-2 and presence of anti-*Helicobacter pylori* antibodies in blood serum was determined by «Gastropanel» test-system («Biohit», Finland). Original study was carried out with involvement of 387 men and

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

Tsukanov Vladislav V. — MD, PhD, professor, head of gastroenterological department. State state-funded institution «Scientific research institute of medical problems of the North» Siberian department of the Russian academy of medical sciences. Contact information: gastro@imprn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka street, 3g, «Scientific research institute of medical problems of the North» Siberian department of the Russian academy of medical sciences

Третьякова Оксана Викторовна — врач-терапевт МБУЗ «Городская поликлиника № 14» г. Красноярска

Амелчугова Ольга Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИИМПС» СО РАМН

Каспаров Эдуард Вильямович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач клиники ФГБУ «НИИМПС» СО РАМН

Родина Дина Васильевна — заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НИИМПС» СО РАМН

Васютин Александр Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУ «НИИМПС» СО РАМН

Буторин Николай Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий эндоскопическим отделением Хакасской республиканской больницы

Тонких Юлия Леонгардовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИМПС» СО РАМН

Исследование проведено с участием 387 мужчин и 414 женщин старше 45 лет ($n=801$), отобранных при помощи случайной выборки, и 29 родственников больных раком желудка.

Результаты. Распространенность выраженного атрофического гастрита тела желудка, определявшегося по содержанию пепсиногена-1 и пепсиногена-2, а также соотношению пепсиноген-1/пепсиноген-2 ниже 3,0, составила 10,9% (у мужчин – 11,9%, у женщин – 9,9%). *H. pylori* выявлена у 90,0% человек. Фактором риска выраженного атрофического гастрита был возраст 55 лет и старше.

Выводы. Серологическое определение пепсиногена-1, пепсиногена-2 и инфекции *H. pylori* служит эффективным методом выявления атрофического гастрита.

Ключевые слова: атрофический гастрит, пепсиноген, *Helicobacter pylori*, распространенность.

Диагностике, профилактике и лечению атрофического гастрита уделяется большое внимание, так как эта патология является независимым фактором риска некардиального рака желудка [6]. Неатрофический гастрит увеличивает вероятность развития рака в 4 раза, а атрофический гастрит – в 15 раз [19]. В этой связи активно ведется поиск методов скрининга атрофического гастрита [14], которые одновременно могут выполнять роль скрининга рака желудка [8]. В настоящее время определение в сыворотке крови содержания пепсиногена и инфекции *H. pylori* занимает все более прочные позиции для реализации поставленной задачи [5, 11].

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в 2011 г. на базе МБУЗ «Городская поликлиника № 14» при поддержке гранта КГАУ «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» в Советском районе г. Красноярска. Список лиц для исследования был определен при помощи таблицы случайных чисел на основании списков взрослого населения, прикрепленного к поликлинике. При этом выборка осуществлялась отдельно для мужчин и женщин и отдельно для каждой из возрастных групп.

Всего клинический осмотр с интервьюированием и фиксацией полученной информации в стандартных анкетах (данные анамнеза, социального и объективного статуса, жалобы и результаты определения пепсиногена-1, пепсиногена-2 и антигел к *H. pylori* в сыворотке крови) проведен у 801 человека (387 мужчин, 414 женщин) с охватом 94,2%. Средний возраст пациентов составил 55,3 года: в возрасте до 45 лет (контрольная группа) было 79 обследованных, старше 45 лет – 722. Осуществлено также клиническое обследование и определение пепсиногена-1, пепсиногена-2 и IgG

414 women over 45 years of age ($n=801$), selected as a random sample, and 29 relatives of stomach cancer patients.

Results. The prevalence of severe atrophic gastritis of the body of stomach, revealed by contents of pepsinogen-1 and pepsinogen-2, as well as pepsinogen-1/pepsinogen-2 ratio under 3,0, was 10,9% (in males – 11,9%, in females – 9,9%). *H. pylori* infection was revealed in 90,0% of patients. Age of 55 years and older was a risk factor for severe atrophic gastritis.

Conclusions. Serological assessment of pepsinogen-1, pepsinogen-2 and *H. pylori* infection is effective method of atrophic gastritis diagnostics.

Key words: atrophic gastritis, pepsinogen, *Helicobacter pylori*, prevalence.

H. pylori в сыворотке крови у 29 (15 мужчин и 14 женщин) взрослых родственников больных раком желудка.

Согласно Хельсинской декларации, регламентирующей проведение научных исследований, обследование выполнялось при подписании информированных согласий. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИМП» СО РАМН, протокол № 9 от 11 мая 2011 г.

В ходе работы изучались проявления диспепсии, под которой в соответствии с Римскими критериями III понимали комплекс клинических симптомов в эпигастральной области, возникших не менее чем за 6 мес до постановки диагноза и отмечающихся в течение последних 3 мес [15]. Под изжогой понимали чувство жжения за грудной [16].

Венозную кровь для исследования забирали после 12-часового голодания с использованием системы для взятия крови (производитель «Becton Dickinson S.A.»). Система включала в себя иглу Flashback Needle с прозрачной камерой, одноразовый держатель для иглы и пробирку Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем) объемом 8,5 мл. После 30-минутного отстаивания пробирки центрифугировали в центрифуге Liston C 2204 Classic при скорости 3000 оборотов в течение 30 мин. Далее из пробирок забирали сыворотку в пробирки типа Eppendorf (производитель «Axygen Scientific Inc.») по 0,5–1,0 мл в каждую, замораживали и хранили при температуре -20°C до проведения анализа.

Лабораторные исследования проводили в клинико-диагностической лаборатории НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН: лицензия на осуществление медицинской деятельности № ФС-24-01-000641 от 20.09.2009; лицензия на осуществление деятельности, связанной с использованием возбудителей инфекционных заболева-

Таблица 1

Частота жалоб и некоторых анамнестических сведений
у обследованного населения, абс. число (%)

Пол	Язва		Неисследованная диспепсия	Еженедельная изжога
	желудка	ДПК		
Женщины, n=414	8 (1,9)	16 (3,9)	101 (24,4)	54 (13,0)
Мужчины, n=387	16 (4,1)	28 (7,2)	95 (24,5)	48 (12,4)
ОШ; ДИ; р	0,47; 0,2–1,09; =0,1	0,52; 0,28–0,97; =0,05	0,99; 0,72–1,37; >0,9	1,06; 0,7–1,6; =0,9

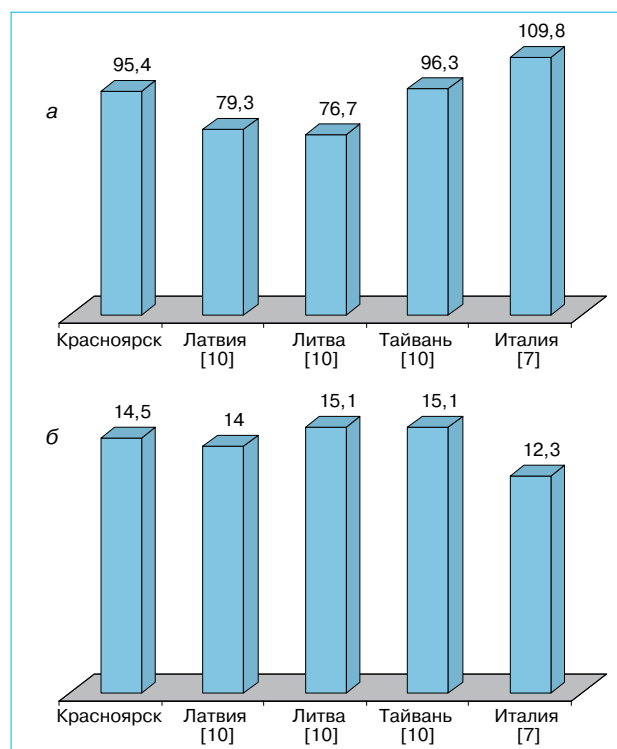
ний (III–IV гр.) № 24.49.01.001.Л.000005.02.11 от 28.02. 2011. В сыворотке крови определяли пепсиноген-1, пепсиноген-2 и антитела к *H. pylori* с помощью иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе «СтатФакс-3000», используя тест-систему «Гастропанель» («Биохит», Финляндия). В соответствии с инструкцией фирмы-производителя маркёром выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка считали уровень пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и значение отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 ниже 3. Показатели концентрации пепсиногена-1 от 25 до 50 мкг/л относили к слабо- и средневыраженной атрофии. Титры антител к *H. pylori* от 30 ЕІU и более считали положительным результатом, менее 30 – отрицательным результатом.

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistica» (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Вычисляли среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (s), среднюю ошибку среднего арифметического (m). Достоверность различий средних определялась в доверительном интервале более 95% с помощью t -критерия Стьюдента. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков вычисляли *отношение шансов* (ОШ) и *доверительный интервал* (ДИ) для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническое обследование продемонстрировало достаточно высокую частоту неисследованной диспепсии, еженедельной изжоги и анамнестических сведений о наличии язвенной болезни желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК). При этом отмечалось превалирование частоты язвенной болезни у мужчин в сравнении с женщинами (табл. 1).

Мы проанализировали средние показатели содержания пепсиногена-1 и пепсиногена-2 в нашем исследовании и сопоставили их с результатами, полученными в ряде стран Европы и Азии (см. рисунок). Существенных отличий не найдено.



Содержание пепсиногена-1 (а) и пепсиногена-2 (б) в сыворотке крови у жителей различных стран, мкг/л

Серологическая диагностика продемонстрировала очень высокую распространенность *H. pylori*, которая составила 90,0% (у мужчин – 89,7%, у женщин – 90,3%). Следует заметить, что исследование, выполненное в Москве, показало аналогичные результаты – 88,0% [1]. У лиц в возрасте младше 45 лет *H. pylori* выявлялась с частотой 77,2%, а в возрасте 45 лет и старше – с частотой 91,4% (ОШ=3,18; ДИ 1,78–5,68; $p < 0,001$). Таким образом, возможно, мы являемся свидетелями появления в России феномена, когда в младших возрастных группах процент обнаружения *H. pylori* ниже, чем в старших возрастных группах (табл. 2).

Распространенность выраженного атрофического гастрита тела желудка составила 10,9% (у мужчин – 11,9%, у женщин – 9,9%). Для легкой и средней атрофии этот показатель был равен 12,6% (у мужчин – 11,4%, у женщин – 13,8%).

Таблица 2

Частота диагностики атрофического гастрита тела желудка, асб. число (%)

Возраст	Атрофия		<i>H. pylori</i>
	выраженная (пепсиноген-1 <25 мкг/л)	легкая и средняя (пепсиноген-1 25–50 мкг/л)	
Младше 45 лет (<i>n</i> =79)	5 (6,3)	5 (6,3)	61 (77,2)
45–49 лет (<i>n</i> =146)	12 (8,2)	12 (8,2)	130 (89,0)
50–54 года (<i>n</i> =159)	15 (9,4)	15 (9,4)	146 (91,8)
55–59 лет (<i>n</i> =170)	19 (11,2)	25 (14,7)	160 (94,1)
60–64 года (<i>n</i> =157)	24 (15,3)	28 (17,8)	145 (92,3)
65 лет и старше (<i>n</i> =90)	13 (14,4)	16 (17,8)	79 (87,8)
Всего (<i>n</i> =801) ...	88 (10,9)	101 (12,6)	721 (90,0)
ОШ; ДИ; <i>p</i>	1,26; 0,44–3,57; =0,8	1,26; 0,44–3,57; =0,8	2,38; 1,15–4,84; =0,03
	1,45; 0,53–4,00; =0,6	1,45; 0,53–4,00; =0,6	3,26; 1,52–7,00; =0,003
	1,74; 0,67–4,67; =0,3	2,37; 0,91–6,22; =0,09	4,60; 2,04–10,36; <0,001
	2,49; 0,94–6,54; =0,08	2,98; 1,15–7,76; =0,03	3,50; 1,61–7,62; =0,002
	2,36; 0,83–6,68; =0,1	3,00; 1,08–8,30; =0,04	2,08; 0,93–4,66; =0,1

В России известно несколько исследований с применением «Гастропанели» для диагностики атрофического гастрита. В Москве на кафедре, возглавляемой академиком РАМН В.Т. Ивашкиным, было обследовано 100 пациентов, из них 61 человек имели возраст старше 50 лет. Суммарная частота выраженного атрофического гастрита тела желудка в этой работе составила 20,0% [3]. В другом московском исследовании Н.И. Леонтьева и соавт. обследовали 391 человека в возрасте от 15 до 84 лет. Частота выраженного атрофического гастрита тела желудка была равна 14,0% [2]. В исследовании О.В. Решетникова и соавт. участвовали пациенты старше 45 лет из Новосибирска (168), из Якутска (90) и из сельской местности Якутии (90). Частота выраженного атрофического гастрита тела желудка составила соответственно 10,1, 16,7 и 25,6% [4]. Во всех перечисленных работах критерием выраженного атрофического гастрита были содержание в сыворотке крови пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и отношение пепсиноген-1/пепсиноген-2 ниже 3,0.

За рубежом серологическое определение пепсиногена для выявления атрофического гастрита применяется весьма активно [18]. В крупном международном популяционном исследовании EUROGAST, проведенном в 13 государствах Западной Европы, Северной Америки и ряде других регионов, частота атрофии в теле желудка (определявшаяся по концентрации пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и соотношению пепсиногенов ниже 3,0) составила 1,5% в США и 3,3% в странах Западной Европы [17]. В части японских работ использовался другой критерий (содержание пепсиногена-1 менее 70 мкг/л и соотношение пепсиногенов ниже 3,0). Частота атрофии при этом колебалась от 26,6 до 35,7% [9, 12, 13].

В нашем исследовании обнаружена очевидная возрастная динамика частоты выраженного атрофического гастрита тела желудка (см. табл. 2). Суммарно этот показатель был равен у лиц в возрасте до 55 лет 8,3%, а у пациентов в возрасте 55 лет и старше — 13,4% (ОШ=1,7; ДИ 1,07–2,67; *p*=0,03).

Представляется, что заслуживает внимания установленный нами факт превалирования частоты атрофического гастрита тела желудка у родственников больных раком желудка (*n*=29) в сравнении с пациентами, вошедшими в случайную выборку (*n*=801). Так, выраженный атрофический гастрит в случайной популяции выявлен в 10,9% случаев, а у родственников лиц со злокачественными новообразованиями желудка — в 27,6% (ОШ=3,23; ДИ 1,42–73,6; *p*=0,01). Для легкой атрофии тела желудка эти показатели были равны соответственно 12,6 и 48,3% (ОШ=6,46; ДИ 3,06–13,61; *p*<0,001).

Выводы

Выполненное нами исследование продемонстрировало эффективность определения содержания пепсиногена-1, пепсиногена-2 и инфекции *H. pylori* для диагностики атрофического гастрита тела желудка. Полученные результаты позволяют сделать заключение о достаточно высокой распространенности атрофического гастрита в обследованном регионе. Мы поддерживаем современную точку зрения о целесообразности широкого применения серологического скрининга атрофического гастрита с целью выявления лиц с повышенным риском развития рака желудка [5, 8].

Список литературы

1. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 2. — С. 25–30.
1. German S.V., Zyкова I.E., Modestova A.V., Yermakov N.V. The prevalence of *H. pylori* infection at Moscow population // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2010. — Vol. 20, N 2. — P. 25–30.
2. Леонтьева Н.И., Грачева Н.М., Новикова Л.И. Клиническая оценка диагностики хеликобактериоза у больных с хронической патологией желудочно-кишечного тракта диагностической тест-системой «Гастропанель» // Эксперим. клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 2, прил. 1. — С. 80.
2. Leont'yeva N.I., Gracheva N.M., Novikova L.I. Clinical evaluation of *H. pylori* infection diagnostics in patients with chronic diseases of gastro-intestinal tract by diagnostic test-system «Gastropanel» // Eksperim. klin. gastroenterol. — 2009. — N 2, Suppl. 1. — P. 80.
3. Пюрвеева К.В., Латина Т.Л., Ивашкин В.Т. 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.
3. Pyurveyeva K.V., Lapina T.L., Ivashkin B.T., et al., Value of serum parameters of pepsinogen I, pepsinogen II and gastrin-17 in diagnostics of atrophic gastritis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2005. — Vol. 15, N 3. — P. 48–51.
4. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А. Распространенность атрофического гастрита в разных популяциях Сибири по данным серологического исследования // Клин. мед. — 2008. — № 7. — С. 35–38.
4. Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Krotov S.A. Prevalence's of atrophic gastritis in different populations of Siberia by the data of serological study // Klin. med. — 2008. — N 7. — P. 35–38.
5. Agreus L., Kuipers E.J., Kupcinskas L. et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers // Scand. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 47, N 2. — P. 136–147.
6. De Vries A.C., van Grieken N.C.T., Looman C.W.N. et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134, N 4. — P. 945–952.
7. Di Mario F., Cavallaro L.G., Moussa A.M. Usefulness of serum pepsinogens in *Helicobacter pylori* chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium // Dig. Dis. Sci. — 2006. — Vol. 51, N 10. — P. 1791–1795.
8. Graham D.Y., Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod // J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45, N 1. — P. 1–8.
9. Kuwahara Y., Kono S., Eguchi H. et al. Relationship between serologically diagnosed chronic atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, and environmental factors in Japanese men // Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 35, N 5. — P. 476–481.
10. Leja M., Kupcinskas L., Funka K. et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standart histopathoiogy // Dig. Dis. Sci. — 2009. — Vol. 54, N 11. — P. 2377–2384.
11. Miki K., Fujishiro M., Kodashima S., Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population // Dig. Endosc. — 2009. — Vol. 21, N 2. — P. 78–81.
12. Sato K., Kawakami N., Ohtsu T. et al. Broccoli consumption and chronic atrophic gastritis among Japanese males: an epidemiological investigation // Acta Med. Okayama. — 2004 — Vol. 58, N 3. — P. 127–133.
13. Shibata K., Moriyama M., Fukushima T. et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and lifestyle to the risk of chronic atrophic gastritis: a cross-sectional study in Japan // J. Epidemiol. — 2002. — Vol. 12, N 2. — P. 105–111.
14. Sipponen P., Valle J., Varis K. et al. Fasting levels of serum gastrin in different functional and morphologic states of the antrofundal mucosa. An analysis of 860 subjects // Scand. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 25, N 5. — P. 513–519.
15. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, N 5. — P. 1466–1479.
16. Vakil N., van Zanden S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N 8. — P. 1900–1920.
17. Webb P.M., Hengels K.J., Moller H. The epidemiology of low serum pepsinogen A levels and an international association with gastric cancer rates // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107, N 4. — P. 1335–1344.
18. Weck M.N., Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2006. — Vol. 15, N 6. — P. 1083–1094.
19. Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M. et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial // JAMA. — 2004. — Vol. 291, N 2. — P. 187–194.

УДК 616.34-02:616.36-004(045)

Патология толстой кишки при циррозах печени

М.В. Сафонова¹, И.В. Козлова¹, В.В. Овсянникова², И.М. Кветной³¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ² Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 5» г. Саратова³ Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.А. Отта» РАМН, г. Санкт-Петербург

Large intestinal pathology at liver cirrhoses

M.V. Safonova¹, I.V. Kozlova¹, V.V. Ovsyannikova², I.M. Kvetnoy³¹ State educational state-funded institution of higher professional education Razumovsky Saratov state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development² Municipal institution of public health service «City hospital N 5» Saratov³ State institution «Ott Scientific research institute of obstetrics and gynecology» Russian Academy of Medical Science, Saint Petersburg

Цель исследования. Определить клинико-морфологические особенности и некоторые механизмы патологии толстой кишки при циррозах печени (ЦП).

Материал и методы. Обследовано 146 пациентов с ЦП различных классов. Применены клинические, эндоскопические, морфологические, иммуногистохимические методы исследования.

Результаты. Симптомы кишечной дисфункции выявлены у 49% пациентов. Эндоскопические признаки портальной колонопатии диагностированы в 63% случаев. Частота встречаемости клинико-эндоскопической симптоматики патологии толстой кишки увеличивается по мере повышения класса ЦП и ассоциируется с гиперпродукцией серотонина и хромогранина-А.

Выводы. Отсутствие клинических симптомов кишечной дисфункции не исключает эндоскопических и морфологических признаков поражения толстой кишки при ЦП. Более высокая частота регистрации воспалительных и атрофических измене-

Aim of investigation. To determine clinical and morphological features and some mechanisms of diseases of the large intestine in liver cirrhoses (LC).

Material and methods. Overall 146 patients with LC of various classes were investigated. Clinical, endoscopic, morphological, immunohistochemical methods of study were applied.

Results. Symptoms of intestinal dysfunction were revealed at 49% of patients. Endoscopic signs of portal colonopathy were diagnosed in 63% of cases. Frequency of clinical and endoscopic symptomatology of large intestinal pathology increased along with increase in LC class and was associated with hyperproduction of serotonin and chromogranin-A.

Conclusions. Absence of clinical symptoms of intestinal dysfunction does not exclude endoscopic and morphological signs of lesion of the large intestine at LC. Higher frequency of inflammatory and atrophic changes of mucosa of the large intestine at progressive stages of disease is caused by disorder of produc-

Сафонова Маргарита Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: safonovamv@mail.ru

Safonova Margarita V. — MD, assistant-profesor. Chair of internal diseases. Pediatric and stomatologic faculties. State educational state-funded institution of higher professional education Razumovsky Saratov state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: safonovamv@mail

Козлова Ирина Вадимовна — доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России

Овсянникова Виктория Васильевна — врач-гастроэнтеролог МУЗ «Городская клиническая больница № 5» г. Саратова
Кветной Игорь Моисеевич — заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ГУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.А. Отта» РАМН, г. Санкт-Петербург

ний слизистой оболочки толстой кишки на прогрессивных стадиях болезни обусловлена нарушением выработки изучаемых компонентов диффузной эндокринной системы.

Ключевые слова: цирроз печени, колонопатия, серотонин, хромогранин-А.

tion of investigated components of diffuse endocrine system.

Key words: liver cirrhosis, colonopathy, serotonin, chromogranin-A.

Имеющая тенденцию к росту распространенность *циррозов печени* (ЦП) в структуре соматической патологии, высокая частота инвалидизации, развитие опасных для жизни осложнений, а также расходы на лечение больных определяют актуальность изучаемой проблемы [1, 2, 6, 11–14].

Цирроз печени — системная патология, при которой нередко поражается кишечник [3, 4, 9, 15]. С момента введения термина «печеночная порталная колонопатия» изучаются механизмы развития патологии толстой кишки на фоне ЦП [3, 4]. Вместе с тем частота встречаемости, клиника и особенности течения данной патологии изучены недостаточно.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — мощный эндокринный орган. Широко обсуждается роль биогенных аминов и пептидных гормонов *диффузной эндокринной системы* (ДЭС) в развитии расстройств органов пищеварения. Известно, что в условиях эндокринного дисбаланса нарушается моторная и секреторная активность многих органов ЖКТ [5, 7]. Внимание исследователей привлекает роль колоноцитов *слизистой оболочки толстой кишки* (СОТК), иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А, в норме и при патологических процессах.

Так, описана способность серотонина усиливать перистальтику и секреторную активность ЖКТ [3]. Этот биогенный амин оказывает прямое действие на гладкие мышцы, вызывая в разных условиях их сокращение или релаксацию [7, 8]. Установлено, что хромогранин-А, относящийся к прогормонам, становится маркёром эндокринных клеток ДЭС независимо от их функциональной специализации [10].

Однако показатели экспрессии серотонина и хромогранина-А в толстой кишке при ЦП изучены недостаточно.

Цель работы состояла в определении клинико-морфологических особенностей и уточнении некоторых механизмов патологии толстой кишки при циррозах печени.

Материал и методы исследования

В исследование включены 146 пациентов с ЦП: мужчин было 83 (57%), женщин — 63 (43%), средний возраст — $51 \pm 0,6$ года. Алкогольный ЦП диагностирован у 42 (29%) обследованных, первич-

ный билиарный цирроз — у 18 (12%), вирусный ЦП (HBV, HCV и HBV+HCV-этиологии) — у 19 (13%), криптогенный ЦП — у 67 (46%). Пациенты были разделены на классы в соответствии с классификацией Чайльда–Пью: ЦП класса А выявлен у 48 (33%), класса В — у 50 (34%), класса С — у 48 (33%). Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц: мужчин и женщин было соответственно 23 (65,7%) и 12 (34,3%), средний возраст — $52 \pm 0,4$ года.

Критериями исключения из исследования служили тяжелые соматические заболевания с явлениями сердечной, легочной недостаточности, опухоли любой локализации, очаговые поражения печени (гепатома, метастаз), хронические инфекции (ВИЧ, туберкулез, сифилис), острые и хронические вирусные гепатиты; анамнестические сведения о хронических заболеваниях ЖКТ, подтвержденные медицинской документацией, отказ больного от обследования.

Для изучения частоты встречаемости симптомов кишечной дисфункции проведено анкетирование пациентов.

Этиологию ЦП устанавливали с учетом вирусных маркёров, результатов определения содержания железа, церулоплазмينا, антимиохондриальных, антинейтрофильных и антител к микросомам печени и почек в сыворотке крови. В диагностике алкогольного ЦП ключевыми были сбор анамнеза, данные тестирования с использованием опросников и выявление характерных соматоневрологических и лабораторных стигм хронической алкогольной интоксикации [1]. Для верификации стадии фиброза и ЦП у части пациентов ($n=48$) проводили эластометрию печени (Fibroscan, Франция).

Наряду со стандартным комплексом клинико-лабораторных и инструментальных методов обследование пациентов включало колоноскопию (сигмоскопию) с биопсией слизистой оболочки кишечника, морфологический анализ колонобиоптатов. Иммуногистохимический метод применен для идентификации клеток ДЭС, иммунопозитивных к серотонину и хромографину-А. В качестве первичных антител применяли коммерческие антитела к хромогранину-А (Dako, 1:50), серотонину (Dianova, 1:100). Морфологические исследования выполнены в патологоанатомическом отделении Санкт-Петербургского НИИ акушерства и гинекологии им. Д.А. Отта РАМН.

Таблица 1

Клинические признаки поражения кишечника у пациентов с ЦП различных классов, абс. число (%)

Симптом	Класс А, n=48	Класс В, n=50	Класс С, n=48	Всего, n=146
Вздутие, урчание	9 (19)	34 (68)*	48 (100)*	91 (62)
Нарушение стула:	10 (21)	34 (68)*	42 (87)*	86 (59)
запоры	4 (8)	8 (16)	9 (19)	21 (14)
диарея	5 (10)	23 (46)*	27 (56)*	55 (38)
чередование запоров и диареи	1 (2)	3 (6)	6 (12,5)	10 (7)
Наличие крови в кале	0	0	0	0
Наличие слизи в кале	6 (12,5)	15 (30)	16 (33)*	37 (25)
Дискомфорт, боль по ходу толстой кишки	9 (19)	33 (66)*	42 (87)*	84 (58)
Болезненность при пальпации по ходу толстой кишки	10 (21)	18 (36)	24 (44)*	52 (36)
Отсутствие симптомов кишечной дисфункции	42 (88)	19 (38)*	14 (29)*	75 (51)

*Достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с циррозом печени класса А.

Математическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программ «Excel» и «Statistica».

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ.

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что этиология накладывает отпечаток на течение ЦП и возникновение системных проявлений, но не является определяющей [2], поэтому мы изучали состояние толстой кишки в зависимости от класса ЦП по Чайльду–Пью. Анализ клинической симптоматики патологии кишечника при циррозе различных классов показал, что кишечная дисфункция чаще всего проявлялась метеоризмом, нарушениями стула, болями по ходу

толстой кишки, болезненностью при пальпации в подвздошных областях. Симптомы кишечной дисфункции выявлены у 71 (49%) пациента. Их отсутствие регистрировалось при ЦП класса А у 42 (88%) больных, при ЦП класса В – у 19 (38%), при ЦП класса С – у 14 (29%) обследованных (табл. 1). То есть частота симптомов кишечной дисфункции нарастает по мере повышения класса ЦП.

В ходе эндоскопического исследования признаки поражения СОТК выявлены у 92 (63%) больных ЦП (рис. 1). Неизменная слизистая отмечалась у 54 (37%) пациентов: при ЦП класса А – у 27 (56%), класса В – у 16 (32%), класса С – у 11 (24,4%).

Признаки поверхностного колита (гиперемия, утолщенность слизистой, изменение сосудистого рисунка) обнаруживались при ЦП класса С чаще, при ЦП класса В – 38 (75%) и 28 (56%) случаев соответственно и достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при ЦП класса А – 13 (27%). Эрозии СОТК чаще встречались при ЦП класса С – у 8 (17%) паци-

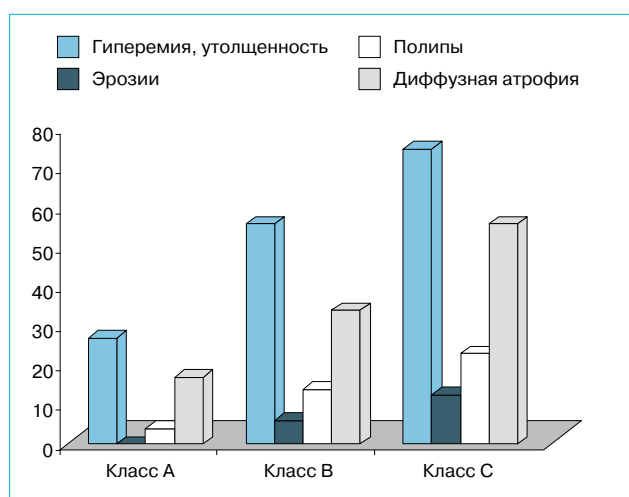


Рис. 1. Эндоскопические признаки поражения слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЦП различных классов

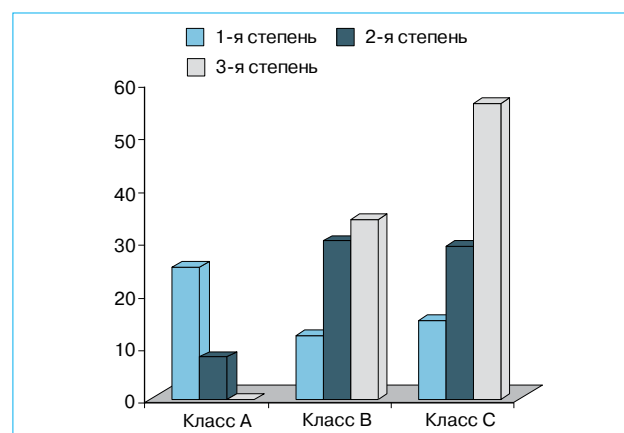


Рис. 2. Частота варикозного расширения вен прямой кишки у пациентов с ЦП различных классов

Таблица 2

Морфологические особенности слизистой оболочки толстой кишки
при ЦП различных классов, абс. число (%)

Признак	Класс А, n=48	Класс В, n=50	Класс С, n=48	Всего, n=146
Отек слизистой	18 (37,5)	32 (64)*	46 (96)**	96 (66)
Диффузный фиброз слизистой	9 (19)	18 (36)	30 (63)**	57 (39)
Эрозии слизистой	6 (12,5)	14 (28)*	24 (50)*	47 (30)
Атрофия ворсин	9 (18)	14 (28)	25 (52)**	48 (33)
Дисплазия эпителия	10 (21)	17 (34)	22 (46)*	49 (33,5)
Нейтрофильная инфильтрация	16 (33)	26 (52)	29 (60)*	71 (49)
Плазмоцитарная инфильтрация	8 (17)	13 (26)	15 (31)	36 (25)
Макрофагальная инфильтрация	2 (4)	3 (6)	4 (8)	9 (6)
Умеренная лимфоцитарная инфильтрация слизистой	22 (46)	24 (48)	25 (52)	71 (49)
Выраженная лимфоцитарная инфильтрация слизистой	5 (10)	15 (30)	17 (35)*	37 (25)
Отсутствие патологии	13 (27)	5 (10)*	2 (4)*	20 (14)

*Достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с ЦП класса А; # — со значениями у пациентов с ЦП класса В.

ентов по сравнению с лицами из группы ЦП класса В — у 4 (8%). При этом у больных ЦП класса А они вообще отсутствовали. Полипы кишечника реже находили у пациентов с ЦП класса А, чем при ЦП более тяжелых классов. Диффузная атрофия СОТК наблюдалась чаще при ЦП класса С — у 27 (56%) обследованных, чем при ЦП класса В — у 17 (34%) и значительно чаще ($p < 0,05$), чем при ЦП класса А — у 8 (17%). Варикоз вен прямой кишки встречался у 48 (100%) пациентов с ЦП класса С, у 38 (76%) с ЦП класса В и у 16 (33%) с ЦП класса А (рис. 2).

Таким образом, по мере повышения класса ЦП частота обнаружения патологии СОТК увеличивается: нарастают воспалительно-эрозивные, атрофические изменения и число полипов, определяются варикозно-расширенные вены прямой кишки.

При сопоставлении результатов эндоскопического обследования с клиническими проявлениями поражений кишечника выявлено, что симптомы

кишечной дисфункции регистрируются у 49% пациентов, а при эндоскопии — у 63%. Наиболее значимым несоответствие в симптомах кишечной дисфункции и эндоскопических признаках патологии кишечника было у пациентов с ЦП классов А и В.

Результаты морфологического исследования колонобиоптатов у пациентов с ЦП представлены в табл. 2, из которой видно, что частота выявления эрозивно-воспалительных, атрофических и диспластических изменений СОТК нарастает по мере повышения класса ЦП. Нормальная морфологическая картина слизистой достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрируется при ЦП класса А.

В ходе морфологического исследования колонобиоптатов у всех пациентов с ЦП проводилось измерение диаметра капилляров СОТК. Их дилатация определена у 76% больных (рис. 3). Расширение капилляров СОТК отмечалось уже при ЦП класса А — у 20 (41%) пациентов, при ЦП класса В оно наблюдалось в 38 (76%), а при ЦП класса С — в 100% случаев.

Сопоставление результатов эндоскопического и морфологического исследований показало, что изменения диаметра капилляров опережают эндоскопически выявляемое при ректоскопии варикозное расширение вен прямой кишки и могут рассматриваться как доэндоскопический признак портальной гипертензии.

Результаты иммуногистохимического и морфометрического исследований колоноцитов, иммунопозитивных к хромогранину-А и серотонину, при ЦП представлены в табл. 3 и на рис. 4 а, б.

У всех обследованных независимо от класса ЦП отмечается значимое увеличение ($p < 0,05$) относительной площади экспрессии колоноцитов (ОПЭК), иммунопозитивных к серотонину и

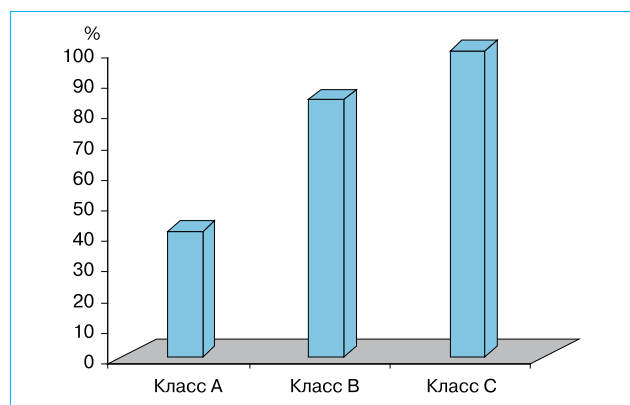


Рис. 3. Частота дилатации капилляров слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЦП различных классов

Таблица 3

Относительная площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину, хромогранину-А при ЦП различных классов, $M \pm m$

Цирроз печени	Относительная площадь экспрессии колоноцитов, о. е.	
	серотонин	хромогранин-А
Класс А, $n=48$	$554,507 \pm 0,016^\#$	$630,422 \pm 0,025^\#$
Класс В, $n=50$	$706,811 \pm 0,010^{*\#}$	$810,441 \pm 0,016^\#$
Класс С, $n=48$	$886,214 \pm 0,012^{*\#}$	$1022,232 \pm 0,024^{*\#}$
Практически здоровые лица, $n=96$	$110,340 \pm 0,016$	$157,243 \pm 0,026$

*Достоверные различия ($p < 0,05$) со значениями у пациентов с ЦП класса А;

$^\#$ — со значениями в группе практически здоровых лиц.

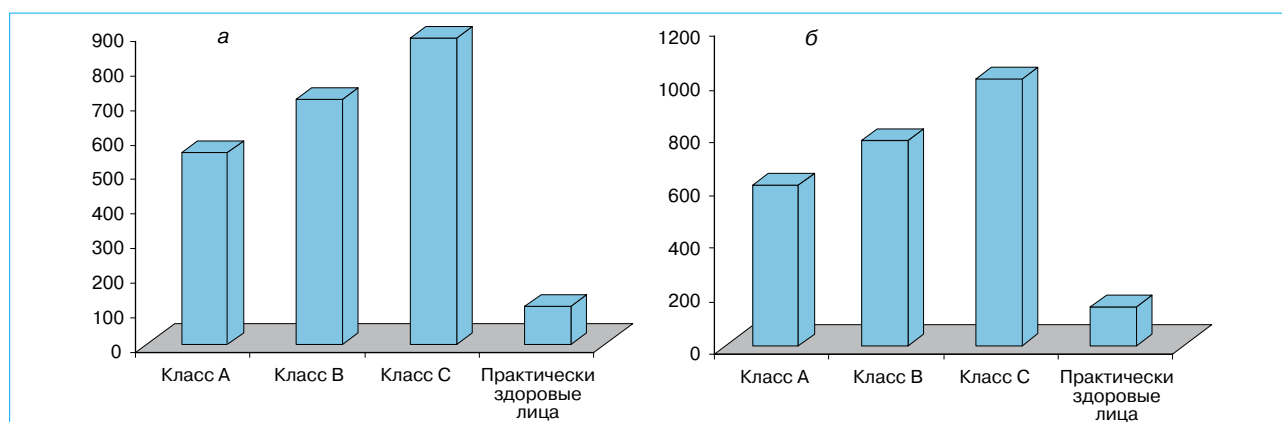


Рис. 4. Показатели относительной площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину (а) и хромогранину-А (б), у пациентов с ЦП различных классов

хромогранину-А, по сравнению с группой практически здоровых лиц. Значения ОПЭК нарастают по мере прогрессирования ЦП. Выявленные изменения могут свидетельствовать об активации функций ДЭС при формировании и прогрессировании ЦП.

При статистической обработке установлены обратные корреляционные связи между количественными показателями колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину (r_1) и хромогранину-А (r_2), и морфологическими признаками колита при ЦП различных классов: $r_1 = -0,53$ (класс А), $r_1 = -0,54$ (класс В), $r_1 = -0,56$ (класс С); $r_2 = -0,52$ (класс А), $r_2 = -0,54$ (класс В), $r_2 = -0,54$ (класс С). Очевидно, что более высокая частота образования воспалительных изменений СОТК по мере увеличения класса ЦП ассоциирована с нарушением выработки серотонина и хромогранина-А.

Получены данные о корреляционной связи между морфометрическими показателями колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину, и средним диаметром капилляров СОТК: при ЦП класса А $r = 0,46$, при ЦП класса В $r = 0,49$, при ЦП класса С $r = 0,54$.

Вероятно, гиперпродукция серотонина и хромогранина-А вызывает дилатацию капилля-

ров, обуславливая прогрессирование портальной гипертензии.

Установлено, что повышение продукции серотонина и хромогранина-А в кишечнике приводит к колодискинезии, его гиперперистальтике с развитием как запоров, так и поносов, а также способствует отеку стенки кишечника с развитием застойной колонопатии, воспаления, эрозий с высоким риском кровотечений, что согласуется с опубликованными данными [7, 8].

Болевой синдром, метеоризм также можно объяснить гиперпродукцией серотонина. Известно, что серотонин — один из раздражителей ноцирецепторов, в связи с чем его гиперпродукция может обуславливать и наличие болевого синдрома [7, 8].

Таким образом, частота встречаемости патологии толстой кишки увеличивается по мере повышения класса ЦП и ассоциируется с гиперпродукцией серотонина и хромогранина-А. Отсутствие клинических симптомов кишечной дисфункции не исключает эндоскопических и морфологических признаков поражения толстой кишки и определяет необходимость эндоскопического исследования кишечника всем пациентам с ЦП.

Выводы

1. Абдоминальные боли, связанные с метеоризмом и нарушениями стула, выявлены у 49% пациентов с ЦП; симптомы кишечной дисфункции отсутствовали в 51% случаев.

2. Эндоскопически значимая патология толстой кишки диагностирована у 63% больных ЦП; изменения слизистой толстой кишки не найдены у 37% пациентов.

3. Дилатация капилляров слизистой оболочки толстой кишки определена у 76% пациентов; этот морфологический симптом опережает эндоскопические признаки портальной гипертензии.

4. Деструктивные и атрофические процессы в слизистой оболочке толстой кишки при циррозах печени различных классов ассоциированы с увеличением относительной плотности колоноцитов, иммунопозитивных к серотонину и хромогранину-А.

Список литературы

1. Алкогольная болезнь печени: Руководство для врачей / Под ред. А.И. Хазанова. — М.: Люкс принт, 2008. — 318 с.
1. Alcoholic liver disease: Manual for practitioners / ed.: A.I. Khazanov. — M.: Lux print, 2008. — 318 p.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: М-Вести, 2005. — 236 с.
2. Liver diseases and biliary tracts: Manual for practitioners / ed.: V.T. Ivashkin. — 2 ed. — M.: M-Vesti, 2005. — 236 p.
3. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени // Тер. архив. — 2007. — Т. 79, № 2. — С. 73–77.
3. Garbuzenko D.V. Multiorgan hemodynamic disorders at liver cirrhosis // Ter. archive. — 2007. — Vol. 79, N 2. — P. 73–77.
4. Каграманова А.В., Яковенко А.В., Балицкий Е.В. Портальная гипертензионная колонопатия у больных циррозом печени: клинко-морфологическое исследование // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. — 2010. — № 3. — С. 117–121.
4. Kagramanova A.V., Yakovenko A.V., Balitsky Ye.V. Portal hypertensive colonopathy in patients with liver cirrhosis: clinical and morphological study // News of institutes. North Caucasian region. Natural sciences. — 2010. — N 3. — P. 117–121.
5. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В. Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1. — С. 38–44.
5. Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Balashov A.V. Pathogenic aspects of clinical variants of irritable bowel syndrome from standpoints of disorder of diffuse endocrine system and cellular regeneration of colonocytes // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, N 1. — P. 38–44.
6. Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.В., Ивашкин В.Т. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 5. — С. 23–28.
6. Pavlov Ch.S., Shulpekova Yu.V., Ivashkin V.T. Modern concepts on pathogenesis, diagnostics and treatment of liver fibrosis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2005. — Vol. 15, N 5. — P. 23–28.
7. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. — М.: Медицина, 2008. — 384 с.
7. Paltsev M.A., Kvetnoy I.M. Manual on neuroimmun-endocrinology. — M.: Medicine, 2008. — 384 p.
8. Потапова В.Б., Лычкова А.Э., Лазебник Л.Б. Серотонинэргическая система в патогенезе экспериментального язвенного колита // Вестн. РАМН. — 2007. — № 6. — С. 8–12.
8. Potapova V.B., Lychkova A.E., Lazebnik L.B. Serotonergic system in pathogenesis of experimental ulcerative colitis // Vestn. Russian Academy of Medical Science. — 2007. — N 6. — P. 8–12.
9. Donaldson P.T. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 599–608.
10. Ferrero E., Scabini S., Magni E. Chromogranin A protects vessels against tumor necrosis factor alpha-induced vascular leakage // FASEB J. — 2004. — Vol. 18, N 3. — P. 554–556.
11. Gasser R.W. Cholestasis and metabolic bone disease — a clinical review // Wien. Med. Wochenschr. — 2008. — Vol. 158 — P. 553–557.
12. Goodman Z. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver disease // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 47. — P. 598–607.
13. Huo T.L., Lee S.D., Lin H.C. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond // Liver International. — 2008. — Vol. 28, N 5. — P. 606–613.
14. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B // Hepatology. — 2007. — Vol. 45. — P. 507–539.
15. Schuppan D., Afdhal N.H. Liver cirrhosis // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 838–851.

УДК 616.34-008.6-085.24

Применение комбинированного препарата альверина цитрата и симетикона в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника

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

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

Combined alverine citrate and simeticonein preparation in the treatment of irritable bowel syndrome

Ye.A.Poluektova, S.Yu.Kuchumova, V.T. Ivashkin

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty of State educational state-funded institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university Ministry of Health and Social Development of the Russian federation»

Цель исследования. Оценить влияние комбинированного препарата метеоспазмил на выраженность клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности метеоспазмил у 30 больных с диагнозом СРК, подтвержденным соответствием жалоб пациентов Римским критериям III и отсутствием патологических изменений по данным лабораторных и инструментальных исследований. У 13 больных заболевание протекало с преобладанием в клинической картине диареи (СРК-Д), у 17 – с преобладанием запора (СРК-З). В группу СРК-Д были включены 7 мужчин (53,8%) и 6 женщин (46,2%), средний возраст которых составил $39,2 \pm 3,0$ года. В группу СРК-З вошли 9 мужчин (52,9%) и 8 женщин (47,1%), средний возраст – $39,7 \pm 3,0$ года. Метеоспазмил назначался в дозе

Aim of investigation. To assess the effect of combined drug meteospasmyl on intensity of clinical symptoms of irritable bowel syndrome (IBS).

Material and methods. Retrospective analysis of efficacy and safety of meteospasmyl in 30 patients with IBS diagnosis, confirmed by conformity of complaints to Rome-III criteria and absence of pathological changes at laboratory and instrumental investigations was carried out. Thirteen patients had clinical pattern of diarrhea predominance (IBS-D), 17 – predominance of constipation (IBS-C). The group IBS-D included 7 men (53,8%) and 6 women (46,2) with mean age of $39,2 \pm 3,0$ years. The group IBS-C included 9 men (52,9 %) and 8 women (47,1%), mean age was $39,7 \pm 3,0$ years. Meteospasmyl was prescribed in a dose of 1 capsule tid before meal for 28 days. Intensity of IBS symptoms as well as presence of side effects was estimated on 7, 14, 21 and 28-th day of treatment by 4-mark scale of

Полуэктова Елена Александровна – кандидат медицинских наук, врач-терапевт отделения общей терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: polouektova@rambler.ru

Poluektova Yelena A. – MD, physician of department of general therapy of Vasilenko clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N 2, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: polouektova@rambler.ru

Кучумова Светлана Юрьевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

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

1 капсула 3 раза в день перед едой на протяжении 28 дней. Интенсивность симптомов заболевания, а также наличие побочных эффектов оценивались на 7, 14, 21 и 28-й день приема препарата при помощи 4-балльной шкалы степени выраженности симптомов, *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ), вербальной и невербальной *оценочной шкалы боли* (ОШБ).

Результаты. В группе пациентов, страдающих СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), после 4-недельного курса лечения метеоспазмиллом достоверно уменьшилась частота стула, консистенция стула стала более оформленной. Интенсивность абдоминальной боли по данным ВАШ достоверно снизилась к концу 4-недельного курса лечения. Кроме того, препарат оказался эффективен для облегчения симптомов функциональной диспепсии, таких как тошнота, отрыжка и чувство быстрого насыщения. Сходные данные были получены при СРК с преобладанием в клинической картине запоров (СРК-З).

К окончанию 4-недельного курса лечения метеоспазмиллом ремиссия была достигнута у 10 из 17 пациентов в группе СРК-З (58,8%) и у 8 из 13 в группе СРК-Д (61,5%).

На основании анализа дневников пациентов, результатов врачебных осмотров во время визитов в динамике у большинства обследованных нежелательных реакций отмечено не было, что соответствовало хорошей переносимости метеоспазмилла у всех больных.

Выводы. Проведение 4-недельного курса лечения метеоспазмиллом существенно снижает выраженность основных симптомов СРК (боль в животе, нарушение частоты и консистенции стула, метеоризм). Кроме того, препарат эффективен для купирования симптомов функциональной диспепсии, сопутствующих СРК, таких как отрыжка, тошнота и чувство быстрого насыщения. Отмечена его хорошая переносимость у всех обследованных пациентов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, метеоризм, боль в животе, нарушения частоты и консистенции стула, метеоспазмил.

symptoms degree, *visual analog scales* (VAS), verbal and nonverbal *pain rating scale* (PRS).

Results. In IBS-D group of the patients, after 4-week course of meteospasmyl treatment stool frequency significantly decreased, consistency of feces became less loose. Intensity of abdominal pain by VAS data significantly decreased at the end of 4-week treatment course. Besides that, the drug appeared more effective in relieving symptoms of functional dyspepsia, such as nausea, belching and early satiety. Similar data have been obtained in IBS-C group.

To the end of 4-week meteospasmyl treatment course remission has been achieved in 10 of 17 patients in IBS-D group (58,8%) and in 8 of 13 in group IBS-C (61,5%).

According to analysis of patients' diaries, examinations at physician's visits no adverse effects in the majority of investigated patients has been marked, that confirmed good tolerability of meteospasmyl in all patients.

Conclusions. The 4-week course of treatment by meteospasmyl significantly reduces severity of basic symptoms of IBS (abdominal pain, disorder of frequency and consistence of stool, meteorism). Moreover, the drug is effective for relief of symptoms of functional dyspepsia, concomitant to IBS, such as belching, nausea and early satiety. Its good tolerability in all investigated patients was revealed.

Key words: irritable bowel syndrome, meteorism, abdominal pain, disorders of frequency and consistence of stool, meteospasmyl.

Всего на земном шаре от симптомов *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) страдает около миллиарда жителей, что соответствует примерно 16% от их общей численности. В большинстве стран мира распространенность данного заболевания составляет в среднем 20%, варьируя от 9 до 48% [8]. Данные о распространенности заболевания в различных странах напрямую связаны с таким показателем, как обращаемость за медицинской помощью, которая, в свою очередь, определяется социальным и культурным уровнем населения. В российской популяции СРК встречается чаще других функциональных расстройств *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [2].

Согласно Римским критериям III, синдром раздраженного кишечника — это комплекс функциональных нарушений, включающих в себя боль

в животе, которая уменьшается после акта дефекации, сопровождается изменением частоты и консистенции стула и отмечается не менее трех дней в месяц на протяжении последних трех месяцев, при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев.

Первоначально основной причиной возникновения симптомов при СРК считалось нарушение моторики и чувствительности, возникающее у генетически предрасположенных лиц под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, на фоне психоэмоционального стресса или перенесенной кишечной инфекции [10]. Однако в настоящее время все больше внимания уделяется изучению воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника, развивающихся вследствие нарушения барьерной функции кишки и цитокинового дисба-

ланса, а также изменения качественного и количественного состава микрофлоры у таких больных.

Вероятнее всего, новые данные о патогенезе заболевания приведут к включению в схему лечения препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты), а также средств, влияющих на качественный и количественный состав кишечной микрофлоры (пробиотики).

На сегодняшний день в лечении больных с СРК применяются: миотропные и нейротропные спазмолитики для облегчения боли в животе; лоперамид, диоктаэдрический смектит и невсасывающийся антибиотик рифаксимин с целью купирования диареи; слабительные препараты различных групп для лечения запоров [5].

Помимо препаратов, оказывающих влияние на какой-либо определенный симптом заболевания — абдоминальную боль, диарею или запор, при СРК применяются лекарственные средства комбинированного действия, которые с учетом механизма действия способствуют уменьшению боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула.

Материал и методы исследования

В клинике пропеедвтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова ежегодно наблюдается около 300–350 больных с различными функциональными расстройствами ЖКТ, в том числе с синдромом раздраженного кишечника. Был проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности 4-недельного курса лечения метеоспазмилем у 30 пациентов, диагноз СРК у которых был подтвержден соответствием жалоб Римским критериям III, а также отсутствием органических изменений по данным проведенных лабораторных и инструментальных исследований. У 13 больных заболевание протекало с преобладанием в клинической картине диареи (СРК-Д), у 17 — с преобладанием запора (СРК-З). В группу СРК-Д были включены 7 мужчин (53,8%) и 6 женщин (46,2%), средний возраст которых составил $39,2 \pm 3,0$ года. В группе СРК-З оказалось 9 мужчин (52,9%) и 8 женщин (47,1%), средний возраст — $39,7 \pm 3,0$ года. Длительность анамнеза у пациентов с СРК-Д составила 24 [18,5;

73,3] месяца, с СРК-З — 60,0 [28,1; 133,2] месяцев.

Эффективность и безопасность препарата не анализировалась у лиц моложе 18 лет, беременных, а также в том случае, если пациент принимал миотропные спазмолитики на протяжении предшествующего месяца без существенных положительных результатов.

Метеоспазмил (альверина цитрат 60 мг + симетикон 300 мг) назначался в дозе 1 капсула 3 раза в день на протяжении 4 недель.

Эффективность терапии и наличие побочных проявлений определялись на 7, 14, 21 и 28-й день приема препарата. После завершения курса лечения оценивалось наличие ремиссии (купирование симптомов более чем на 50% по сравнению с исходными данными) или ее отсутствие (сохранение исходной симптоматики или снижение ее интенсивности менее чем на 50%).

Анализировалась выраженность клинических симптомов, таких как отрыжка, чувство быстрого насыщения, тошнота, вздутие живота, ощущение затрудненной эвакуации кишечного содержимого, неполного опорожнения кишечника, наличие неотложных позывов на дефекацию, изменение консистенции и частоты стула, примесь слизи в кале по 4-балльной шкале. Симптомы субъективно оценивались пациентами следующим образом: 0 — нет симптома, 1 — симптом слабо выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — значительно выражен. Кроме того, учитывалась интенсивность абдоминальной боли по *визуальной аналоговой шкале* (ВАШ) от 1 до 10 (где 0 — это отсутствие боли, 10 — максимальная боль) [12].

При анализе данных применялась также вербальная и невербальная *оценочная шкала боли* (ОШБ). Интенсивность боли *описывалась пациентом* как минимальная, слабая, средняя, сильная и мучительная, что соответствовало определенному числовому значению. Невербально боль *оценивалась врачом* на основании поведения больного во время визита по перечисленным в табл. 1 показателям — от расслабленного состояния до тяжело переносимого больным, чему также присваивалось соответствующее числовое значение.

Критериями оценки переносимости препарата служили субъективные ощущения больных на фоне лечения и проведение врачебного осмотра.

Таблица 1

Оценочная шкала боли (вербальная и невербальная)

Интенсивность боли	Вербальная шкала	Невербальная шкала
0	Нет боли	Пациент расслаблен, спокоен
1–2	Минимальная боль	Напряжен
3–4	Слабая боль	Защитные движения, гримаса боли
5–6	Средняя боль	Жалобы, беспокойство
7–8	Сильная боль	Плач, крик
9–10	Мучительная боль	Рыдание

Таблица 2

Эффективность приема метеоспазмила при СРК-Д, баллы

Показатель	Дни				
	0	7-й	14-й	21-й	28-й
Отрыжка	1,3±0,3	1,2±0,2	0,8±0,2*	0,5±0,2	0,5±0,2**
Чувство быстрого насыщения	0,9±0,3	0,8±0,3	0,5±0,2	0,3±0,1	0,2±0,1**
Тошнота	0,6±0,2	0,5±0,2	0,2±0,2	0,1±0,1	0,1±0,1**
Вздутие живота	2,8±0,1	2,0±0,3*	1,7±0,2	0,9±0,2*	0,8±0,2**
Ощущение затрудненной эвакуации кишечного содержимого	0,6±0,2	0,6±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2
Ощущение неполного опорожнения кишечника	1,2±0,3	0,9±0,3	0,7±0,3	0,5±0,2	0,3±0,2**
Неотложные позывы на дефекацию	1,4±0,3	1,2±0,3	1,2±0,3	0,7±0,2*	0,4±0,2**
Изменение консистенции стула	2,4±0,2	2,1±0,2	1,5±0,2	1,2±0,2	1,2±0,3**
Частота стула (/сут)	2,5±0,2	2,2±0,2	1,8±0,2	1,2±0,2	0,9±0,2**
Наличие слизи в кале	1,0±0,3	0,8±0,3	0,7±0,3	0,2±0,1	0,5±0,2**

* $p<0,05$ — статистически достоверная разница по сравнению с предыдущим визитом; ** $p<0,05$ — по сравнению с исходными данными.

Оценка переносимости препарата классифицировалась по следующим степеням: *хорошая переносимость* — отсутствие побочных эффектов или побочные эффекты незначительной выраженности, не требующие отмены или изменения дозы препарата; *удовлетворительная переносимость* — наличие побочных реакций легкой или умеренной выраженности, требующих уменьшения дозы препарата; *неудовлетворительная переносимость* — наличие побочных реакций, требующих отмены препарата, или серьезных побочных эффектов, угрожающих жизни.

Обработка полученных результатов осуществлялась при помощи критерия Вилкоксона. Различия между группами считались статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования

Группа пациентов с СРК-Д

Основной жалобой у пациентов группы СРК-Д до назначения препарата было учащение стула от 3 до 7 раз в день. Большинство обследованных (61,5%) оценивали данный симптом как значительно выраженный — 3 балла по 4-балльной шкале; у 23,1% больных его выраженность оказалась умеренной (2 балла) и у 15,4% — слабо выраженной (1 балл). Среднее значение степени выраженности симптома до лечения — $2,5\pm0,2$ балла. В течение первых недель приема препарата достоверных различий в изменении количества дефекаций не было: 7-й день — $2,2\pm0,2$ балла, 14-й день — $1,8\pm0,2$ балла, 21-й день — $1,2\pm0,2$ балла. Однако к концу 4-недельного курса лечения отмечалось достоверное уменьшение степени выраженности рассматриваемого симптома ($0,9\pm0,2$ балла) по сравнению с исходными значениями (табл. 2).

Многие пациенты данной группы (53,8%) оценивали нарушение консистенции стула как значительно выраженное, соответствующее 3 баллам по 4-балльной шкале, треть больных (30,8%) — как умеренно выраженное, соответствующее 2 баллам, и 15,4% обследованных — как слабо выраженное, соответствующее 1 баллу. Среднее значение степени выраженности симптома до лечения оказалось равным $2,4\pm0,2$ балла. Статистически достоверной разницы в исследуемом показателе к концу первой ($2,1\pm0,2$ балла), второй ($2,1\pm0,2$ балла) и третьей ($1,2\pm0,2$ балла) недель приема препарата не зарегистрировано. Выраженность симптома к концу курсового лечения достоверно уменьшилась по сравнению с исходными данными и составила $1,2\pm0,3$ балла.

У подавляющего большинства пациентов (77%) отмечалось значительно выраженное вздутие живота (3 балла по 4-балльной шкале), 33% больных жаловались на умеренную выраженность симптома (2 балла). Среднее его значение до начала приема препарата составило $2,8\pm0,1$ балла и впоследствии достоверно уменьшалось к концу каждой последующей недели лечения: к концу первой недели — до $2,0\pm0,3$ балла, к концу второй недели — до $1,7\pm0,2$ балла, к концу третьей недели — до $0,9\pm0,2$ балла и к концу четвертой недели — до $0,8\pm0,2$ балла.

Две трети обследованных нами больных (69,2%) страдали от неотложных позывов на дефекацию. Интенсивность данной жалобы 15,4% пациентов расценивали как значительно выраженную (3 балла), 38,5% — как умеренно выраженную (2 балла) и 15,4% — как слабо выраженную (1 балл). Среднее значение показателя до начала лечения составило $1,4\pm0,3$ балла, к 7-му дню — $1,2\pm0,3$ балла, к 14-му — $1,2\pm0,3$ балла, к 21-му дню достоверно снизилось до $0,7\pm0,2$ балла по

Таблица 3

Интенсивность абдоминальной боли по визуальной аналоговой шкале, вербальной и невербальной оценочной шкале боли при СРК-Д, баллы

Показатель	Дни				
	0	7-й	14-й	21-й	28-й
ВАШ	4,8±0,7	4,1±0,6*	3,1±0,6*	1,8±0,6*	1,4±0,6**
ОШБ вербальная	5,0±0,7	4,4±0,6	3,0±0,6	2,2±0,6	2,0±0,7**
ОШБ невербальная	2,8±0,6	2,5±0,5	1,6±0,6	1,1±0,6	1,4±0,7**

* $p < 0,05$ — статистически достоверная разница по сравнению с предыдущим визитом; ** $p < 0,05$ — по сравнению с исходными данными.

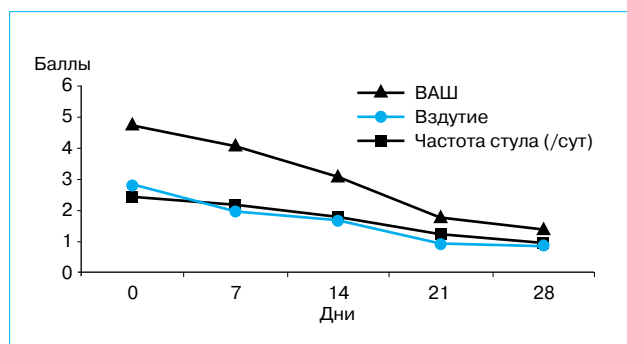


Рис. 1. Динамика основных симптомов заболевания — интенсивности абдоминальной боли, метеоризма и частоты стула в группе СРК-Д на фоне лечения метеоспазмидом

сравнению с предыдущим визитом и к концу лечения составило $0,4 \pm 0,2$ балла (достоверно ниже исходного).

До начала приема метеоспазмиды выраженность такого симптома, как ощущение затрудненной эвакуации кишечного содержимого была невысокой — всего $0,6 \pm 0,2$ балла. В процессе лечения существенной динамики не наблюдалось: на второй неделе приема препарата показатель оставался на прежнем уровне, на третьей неделе уменьшился до $0,4 \pm 0,2$ балла и сохранялся до окончания терапии ($0,4 \pm 0,2$). Таким образом, достоверных отличий в выраженности данного симптома до и после лечения не было.

Жалобы на ощущение неполного опорожнения кишечника были значительно выражены у 23,1% пациентов, умеренно выражены у 15,4% и слабо выражены у 38,4% больных; 23,1% обследованных указанных жалоб не предъявляли. Среднее значение степени выраженности симптома до начала терапии составило $1,2 \pm 0,3$ балла. На фоне лечения показатель постепенно уменьшался к концу первой ($0,9 \pm 0,3$ балла), второй ($0,7 \pm 0,3$ балла) и третьей ($0,5 \pm 0,2$ балла) недель приема препарата. Однако статистически достоверная разница по сравнению с исходными данными была достигнута лишь к окончанию лечения ($0,3 \pm 0,2$ балла).

Наличие примеси слизи в кале отмечалось у 8 больных (61,5%). Из них интенсивность симптома была максимально выраженной у 15,4% пациентов, умеренно выраженной — у 7,6%, слабо

выраженной — у 38,5%. До лечения среднее значение степени выраженности симптома составило $1,0 \pm 0,3$ балла, на первой неделе — $0,8 \pm 0,3$ балла, второй — $0,7 \pm 0,3$ балла, третьей — $0,2 \pm 0,1$ балла и к концу лечения достоверно уменьшилось ($0,5 \pm 0,2$) по сравнению с исходным показателем (табл. 3).

Интенсивность абдоминальной боли по ВАШ в группе СРК-Д до лечения колебалась от 2 до 9 баллов и составила в среднем $4,8 \pm 0,7$ балла. Начиная с первой недели приема препарата наблюдалось достоверное уменьшение интенсивности боли ($4,1 \pm 0,6$ балла) по сравнению с предыдущим визитом, что отмечалось также на второй ($3,1 \pm 0,6$ балла) и третьей ($1,8 \pm 0,6$ балла) неделях. К концу 4-недельного курса лечения показатель достоверно уменьшился до $1,4 \pm 0,6$ балла по сравнению с исходными данными (см. табл. 3, рис. 1).

Интенсивность боли в животе, самостоятельно описываемой пациентами (вербальная ОШБ), до начала лечения колебалась от 1 до 10 баллов и составила $5,0 \pm 0,7$ балла, оцененная на основании поведения больного во время визитов (невербальная ОШБ) соответствовала $2,8 \pm 0,6$ балла. По вербальной ОШБ ее интенсивность постепенно уменьшалась на первой ($4,0 \pm 0,5$), второй ($2,7 \pm 0,4$) и третьей ($2,4 \pm 0,3$) неделях терапии, что было достоверно по сравнению с предыдущими временными интервалами. По невербальной ОШБ отмечалась тенденция к уменьшению интенсивности боли после первой недели приема препарата ($1,9 \pm 0,3$), на второй ($1,0 \pm 0,2$) и третьей ($0,4 \pm 0,2$) неделях различия оказались статистически достоверными. После курсового приема метеоспазмиды интенсивность боли по вербальной и невербальной шкалам составила $2,0 \pm 0,7$ и $1,4 \pm 0,7$ балла соответственно, что было достоверным по сравнению с исходными данными и не противоречило результатам, полученным по данным ВАШ (см. табл. 3).

От 46,2 до 76,9% больных с СРК-Д помимо симптомов основного заболевания предъявляли жалобы, характерные для синдрома функциональной диспепсии (отрыжка, чувство быстрого насыщения, тошнота). Степень выраженности названных симптомов, их динамика на фоне лечения метеоспазмидом также были проанализированы (см. табл. 2).

Таблица 4

Эффективность приема метеоспазмила при СРК-З, баллы

Показатель	Дни				
	0	7-й	14-й	21-й	28-й
Отрыжка	1,3±0,3	1,0±0,2	0,6±0,1	0,6±0,1	0,4±0,1**
Чувство быстрого насыщения	0,8±0,3	0,6±0,2	0,5±0,2	0,4±0,1	0,3±0,1**
Тошнота	0,8±0,2	0,8±0,2	0,5±0,1*	0,4±0,1	0,2±0,1**
Вздутие живота	2,5±0,2	2,0±0,2*	1,4±0,2*	1,1±0,2*	0,9±0,2**
Ощущение затрудненной эвакуации кишечного содержимого	2,1±0,3	1,6±0,2*	1,1±0,2*	0,8±0,2*	0,6±0,2**
Ощущение неполного опорожнения кишечника	2,1±0,2	1,6±0,2*	0,9±0,2*	0,8±0,2	0,6±0,2**
Неотложные позывы на дефекацию	0,1±0,1	0,1±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1
Изменение консистенции стула	2,0±0,3	1,8±0,2	1,4±0,2*	1,1±0,2*	0,9±0,2**
Частота стула (/сут)	0,3±0,1	0,4±0,1	0,5±0,2	0,6±0,1	0,6±0,1
Наличие слизи в кале	0,5±0,2	0,4±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1

* $p < 0,05$ – статистически достоверная разница по сравнению с предыдущим визитом; ** $p < 0,05$ – по сравнению с исходными данными.

Отрыжка беспокоила 10 из 13 пациентов, что составило 76,9%, при этом у 2 (15,4%) больных симптом был выражен значительно, у 3 (23,1%) – умеренно и у 5 (38,4%) – слабо. Интенсивность отрыжки до начала лечения в среднем составила $1,3 \pm 0,3$ балла. К окончанию первой недели она уменьшилась до $1,2 \pm 0,2$ балла, к окончанию второй недели – до $0,8 \pm 0,2$ балла, на третьей и четвертой неделях составила $0,5 \pm 0,2$ балла, что оказалось достоверно ниже по сравнению с исходными величинами. Усредненный показатель степени выраженности отрыжки исходно не был высоким и составил $0,9 \pm 0,3$ балла, постепенно уменьшаясь к концу первой ($0,8 \pm 0,3$ балла), второй ($0,5 \pm 0,2$ балла), третьей ($0,3 \pm 0,1$ балла) недель лечения, и к окончанию курса терапии он оказался достоверно ниже исходного – $0,2 \pm 0,1$ балла.

Большая часть больных, страдающих СРК-Д, не предъявляли жалоб на чувство быстрого насыщения (53,8%), однако 6 обследованных (46,2%) жаловались на наличие данного симптома, причем у 15,4% из них его интенсивность была значительно выраженной, у 15,4% – умеренно выраженной и у 15,4% – слабо выраженной.

Тошнота, возникающая главным образом после еды, беспокоила 6 пациентов (46,2%): у 5 (38,5%) она была слабо выраженной, у 1 (7,7%) – значительно выраженной. В целом среднее значение данного показателя до лечения составило $0,6 \pm 0,2$ балла и впоследствии постепенно уменьшалось к концу первой ($0,8 \pm 0,3$ балла), второй ($0,5 \pm 0,2$ балла) и третьей ($0,3 \pm 0,1$ балла) недель лечения. Практически тошнота перестала беспокоить больных к окончанию приема препарата ($0,1 \pm 0,1$ балла), что было статистически достоверно по сравнению с исходным уровнем (см. табл. 2).

Группа пациентов с СРК-З

Частота стула в этой группе больных колебалась от одного до трех актов дефекации в неделю.

Среднее значение степени выраженности симптома до лечения составило $0,3 \pm 0,1$ балла. Для подавляющего большинства обследованных (76,5%) жалоба на нарушение частоты стула не являлась первостепенной, что, вероятнее всего, связано с адаптацией к данному симптому. У 3 (17,6%) пациентов симптом был слабо выражен (2 балла по 4-балльной шкале) и у 1 (5,9%) – умеренно выражен (3 балла). Стоит отметить, что частота стула до и после окончания лечения изменилась незначительно – $0,3 \pm 0,1$ и $0,6 \pm 0,1$ балла соответственно (табл. 4).

Жалобы на нарушение консистенции стула предъявляли 15 (88,2%) из 17 больных. Интенсивность симптома как значительно выраженную определяли 47% обследованных (3 балла по 4-балльной шкале), как умеренную – 17,7% (2 балла) и как слабую – 23,5% (1 балл). Среднее значение степени выраженности жалоб до начала терапии ($2,0 \pm 0,3$ балла) к 7-му дню лечения уменьшилось до $1,8 \pm 0,2$ балла, разница с исходными данными к окончанию второй ($1,4 \pm 0,2$ балла), третьей ($1,1 \pm 0,2$ балла) и четвертой ($0,9 \pm 0,2$ балла) недель терапии была достоверной.

Значительная часть больных (70,6%) предъявляла жалобы на метеоризм, причем у 47% из них интенсивность симптома оказалась заметно выраженной, у 17,6% – умеренно и у 5,9% – слабо выраженной. Среднее значение показателя до начала лечения составило $2,5 \pm 0,2$ балла. С первой недели приема метеоспазмила наблюдалось последовательное достоверное уменьшение выраженности данного симптома до $2,0 \pm 0,2$ балла, на 14-й день – до $1,4 \pm 0,2$ балла, на 21-й – до $1,1 \pm 0,2$ балла. К окончанию лечения вздутие живота достоверно уменьшилось по сравнению с исходным показателем (до $0,8 \pm 0,2$ балла).

Более чем у половины обследованных (53,3%) возникало значительное затруднение при эвакуации кишечного содержимого, при этом 17,6%

Таблица 5

Интенсивность абдоминальной боли по визуальной аналоговой шкале, вербальной и невербальной оценочной шкале боли при СРК-3, баллы

Показатель	Дни				
	0	7-й	14-й	21-й	28-й
ВАШ	4,6±0,5	3,9±0,4*	2,7±0,3*	2,0±0,3*	1,5±0,3**
ОШБ вербальная	4,9±0,4	4,0±0,5*	2,7±0,4*	2,4±0,3*	1,4±0,3**
ОШБ невербальная	2,4±0,4	1,9±0,3	1,0±0,2*	0,4±0,2*	0,1±0,1**

* $p < 0,05$ — статистически достоверная разница по сравнению с предыдущим визитом; ** $p < 0,05$ — по сравнению с исходными данными.

пациентов отмечали умеренную, а 29,4% — слабую выраженность симптома — среднее значение составило $2,1 \pm 0,3$ балла. Достоверное снижение данного показателя наблюдалось на 7-й ($1,6 \pm 0,2$ балла), 14-й ($1,1 \pm 0,2$ балла) и 21-й ($0,8 \pm 0,2$ балла) день лечения, к окончанию терапии достигло $0,6 \pm 0,2$ балла.

На ощущение неполного опорожнения кишечника при дефекации жаловались все пациенты: у 47,1% симптом был сильно выражен, у 23,5% — умеренно и у 29,4% — незначительно. Исходно среднее значение степени его выраженности составило $2,1 \pm 0,3$ балла. Показатель достоверно уменьшался к концу первой ($1,6 \pm 0,2$ балла), второй ($1,1 \pm 0,2$ балла), третьей ($0,8 \pm 0,2$ балла) и четвертой ($0,6 \pm 0,2$ балла) недель лечения.

Двенадцать пациентов из 17 (70,6%) жалоб на наличие примеси слизи в кале не предъявляли, однако 5 (29,4%) из них отмечали значительную (5,9%) и слабую (23,5%) выраженность симптома. Среднее значение показателя до начала терапии составило $0,5 \pm 0,2$ балла, к концу первой недели лечения он уменьшился до $0,4 \pm 0,1$ балла, к концу второй недели до $0,2 \pm 0,1$ балла, оставаясь на том же уровне к концу четвертой недели исследования. Статистически достоверной разницы в степени выраженности данного симптома до начала терапии и после ее окончания выявлено не было.

Два пациента из 17 (11,8%) жаловались на периодически возникающие неотложные позывы на дефекацию — в среднем степень выраженности данного симптома на протяжении всего периода исследования оставалась неизменной — $0,1 \pm 0,1$ балла (см. табл. 4).

Интенсивность абдоминальной боли в группе СРК-3 по ВАШ до лечения колебалась от 2 до 7 баллов и в среднем составила $4,6 \pm 0,5$ балла. Достоверное уменьшение интенсивности боли наблюдалось в конце первой недели приема препарата — до $3,9 \pm 0,4$ балла по сравнению с исходным значением, до $2,7 \pm 0,3$ балла к концу второй недели по сравнению с предыдущей неделей, до $2,0 \pm 0,3$ балла — к концу третьей недели по сравнению с предыдущей неделей и до $1,5 \pm 0,3$ балла — к окончанию лечения (достоверно ниже предыдущего значения) — табл. 5, рис. 2.

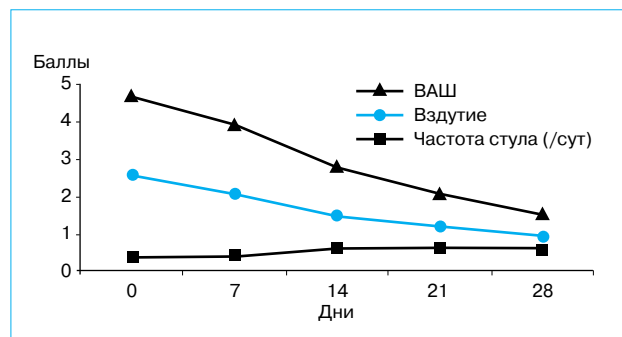


Рис. 2. Динамика основных симптомов заболевания — интенсивности абдоминальной боли, метеоризма и частоты стула в группе СРК-3 на фоне лечения метеоспазмиллом

Интенсивность боли в животе, испытываемая пациентами и самостоятельно оцененная ими по вербальной ОШБ, до начала лечения составила $4,9 \pm 0,4$ балла (от 1 до 8 баллов), оцененная врачом на основании поведения больного во время визитов по невербальной ОШБ — $2,4 \pm 0,4$ балла. По данным вербальной ОШБ выраженность абдоминальной боли достоверно снижалась на 7-й ($4,0 \pm 0,5$ балла), 14-й ($2,7 \pm 0,4$ балла), 21-й ($2,4 \pm 0,3$ балла) и 28-й ($1,4 \pm 0,3$ балла) дни лечения. По невербальной ОШБ также отмечалось достоверное снижение боли на 14-й, 21-й и 28-й дни приема препарата (до $1,0 \pm 0,2$, $0,4 \pm 0,2$ и $0,1 \pm 0,1$ балла соответственно). После завершения терапии зафиксированы значительно более низкие показатели по невербальной ОШБ ($0,1 \pm 0,1$), по вербальной они были сопоставимы с полученными по ВАШ ($1,4 \pm 0,3$) — см. табл. 5.

От 41,2 до 70,6% больных предъявляли жалобы, характерные для синдрома функциональной диспепсии. Наиболее часто наблюдалась отрыжка (у 12 из 17 пациентов), что составило 70,6%. Симптом был значительно выражен у 2 (11,8%) обследованных, у 6 (35,3%) — умеренно выражен и у 4 (23,5%) — слабо выражен. Данный показатель до начала лечения составил $1,3 \pm 0,3$ балла, его уменьшение отмечалось к концу первой ($1,0 \pm 0,2$ балла), второй ($0,6 \pm 0,1$ балла), третьей ($0,6 \pm 0,1$ балла) недель лечения, однако различия не были достоверными. К концу четвертой недели степень выраженности симптома достоверно сни-

зилась ($0,4 \pm 0,1$ балла) по сравнению с исходной (см. табл.4).

Более половины обследованных больных (58,8%) жалоб на чувство быстрого насыщения не предъявляли. У 7 (41,2%) пациентов, у которых данный симптом присутствовал, его выраженность до начала лечения составила $0,8 \pm 0,3$ балла. Постепенное снижение отмечалось к концу первой ($0,6 \pm 0,2$ балла), второй ($0,5 \pm 0,2$ балла), третьей ($0,4 \pm 0,1$ балла) недель терапии. Достоверной разницы по сравнению с исходным уровнем удалось достичь лишь к концу четвертой недели ($0,3 \pm 0,1$ балла).

Жалобы на тошноту возникали у 4 (23,5%) больных. Усредненный показатель выраженности симптома до начала лечения составил $0,8 \pm 0,2$ балла. С 14-го дня лечения он снизился до $0,5 \pm 0,1$ балла, достигнув к 21-му дню значения $0,4 \pm 0,1$ балла, и достоверно уменьшился в 4 раза (до $0,2 \pm 0,1$ балла) по сравнению с исходными данными к концу четвертой недели приема препарата.

К окончанию 4-недельного курса терапии метеоспазмилем ремиссия была достигнута у 10 из 17 пациентов в группе СРК-З (58,8%) и у 8 из 13 обследованных больных в группе СРК-Д (61,5%).

На фоне приема препарата у одного больного из группы СРК-З на второй неделе лечения появились дискомфорт в правом подреберье и сухость во рту, но побочные проявления были достаточно легкими, купировались самостоятельно и отмены препарата не потребовалось. На основании анализа дневников пациентов, результатов врачебных осмотров в динамике у остальных пациентов нежелательных реакций отмечено не было, что соответствовало хорошей переносимости метеоспазмиле у всех 30 больных.

Обсуждение результатов исследования

У больных с СРК вследствие генетически обусловленного дефекта синтеза белков плотных контактов (окклюдинов, клаудинов и др.) нарушается проницаемость эпителиального слоя кишечной стенки. Это может приводить к увеличению количества проникающих бактериальных клеток и в дальнейшем к избыточному выбросу биологически активных веществ, таких как гистамин, лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов, повышающих проницаемость сосудов и участвующих в поддержании воспаления, степень которого, однако, не достигает уровня макроскопических изменений [1, 7, 11].

В результате длительно протекающего воспаления в стенке кишечника формируется повышенная чувствительность ноцицепторов — периферическая сенситизация, заключающаяся в появлении их спонтанной активности, снижении порога возбудимости и развитии повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям [3]. Повышенная

активность ноцицепторов вызывает расстройство двигательной функции кишки (чаще всего в виде гиперсегментарного гиперкинеза, дистонического гипоккинеза и антиперистальтического гиперкинеза), нарушение транзита газов по кишке, а также усиление интенсивности электрического импульса на уровне синапсов спинномозговых ганглиев и синапсов задних рогов спинного мозга.

Усиление интенсивности электрического сигнала создает условия для повышения возбудимости центральных ноцицептивных структур мозга — развития так называемой центральной сенситизации. При этом в структурах *центральной нервной системы* (ЦНС) — спинном мозге, ядрах таламуса, коре больших полушарий — возникают очаги патологической электрической активности. Их главное свойство заключается в возможности спонтанной активности и наличии функциональной связи с областью первичного поражения. Кроме того, в условиях длительной стимуляции появляется слабость и нарушается функция антиноцицептивных структур, что, в свою очередь, приводит к формированию в ЦНС комплекса гипервозбудимых нейронов. Таким образом возникает патологическая активная система, составляющая патофизиологическую основу хронического болевого синдрома [4]. Особенности активации, а также структуры, входящие в состав данной системы, определяют течение болевого синдрома, характер болевых приступов и формирование эмоциональных нарушений.

С учетом патогенетических механизмов развития симптомов заболевания представляется обоснованным назначение таким пациентам лекарственных средств, оказывающих влияние на двигательную функцию кишки, количество газовой смеси в ее просвете, а также на висцеральную чувствительность. К препаратам, сочетающим в себе вышеуказанные механизмы действия, относится **метеоспазмил**, включающий в себя два активных компонента — альверина цитрат и симетикон. *Альверина цитрат* — миотропный спазмолитик — оказывает прямой спазмолитический эффект, блокируя поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки через потенциалзависимые кальциевые каналы (VOC), а также непрямой спазмолитический эффект, блокируя рецепторы рецепторзависимых кальциевых каналов (ROC). Кроме того, связываясь с серотониновыми рецепторами 1А и 3 подтипов (5-НТ_{1А} и 5-НТ₃), альверина цитрат ограничивает передачу информации к структурам ЦНС, снижая тем самым висцеральную чувствительность и способствуя уменьшению болевого синдрома. Входящий в состав метеоспазмиле *симетикон* обладает противоположным действием, способствует увеличению адсорбции газов в кишечнике, уменьшая тем самым вздутие живота [13].

Согласно результатам зарубежных исследований, посвященных изучению эффективности и без-

опасности метеоспазмил у больных с СРК, были получены следующие данные.

В исследовании Т. Wittmann и соавт. уменьшение интенсивности абдоминальной боли у пациентов, страдающих СРК, при применении метеоспазмил по сравнению с плацебо было более значимым — с 7,1 до 3,9 балла и с 7,4 до 5,0 балла по ВАШ соответственно. Количество больных, у которых интенсивность боли в животе по ВАШ уменьшилась более чем на 50%, было намного выше в группе больных, принимавших метеоспазмил по сравнению с группой получавших плацебо (46,8 и 34,3%). Препарат хорошо переносился пациентами, частота побочных эффектов (тошнота, боль в верхних отделах живота, головная боль, астения) при его применении составила 3,4% по сравнению с 5,9% в группе плацебо [13].

При сопоставлении свойств метеоспазмил и агониста опиоидных рецепторов тримебутина установлено, что комбинация альверина цитрата и симетикона значительно снижает интенсивность болевого синдрома по сравнению с тримебутином (с 4 до 1 балла и с 4 до 3,2 балла по ВАШ соответственно). Кроме того, метеоспазмил в большей степени уменьшает выраженность метеоризма и нормализует частоту и консистенцию стула [7].

По данным отдельных исследований, эффективность метеоспазмил оказалась аналогичной таковой при применении мебеверина — препарата,

также оказывающего влияние на висцеральную гиперчувствительность и моторику кишки [9].

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

Результаты ретроспективного анализа метеоспазмил в нашей клинике были сходными с полученными в зарубежных исследованиях. Пациентами отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость препарата.

Выводы

1. Проведение 4-недельного курса лечения метеоспазмил в дозе 1 капсула 3 раза в день существенно снижает выраженность основных симптомов СРК — боли в животе, нарушения частоты и консистенции стула, метеоризма.

2. Препарат уменьшает выраженность таких симптомов, как отрыжка, тошнота, чувство быстрого насыщения, что позволяет применять его при наличии у больных сопутствующих функциональных расстройств, в частности при синдроме функциональной диспепсии.

3. Отмечена хорошая переносимость метеоспазмил. Нежелательные реакции в виде ощущения дискомфорта в правом подреберье и сухости во рту были выявлены у одного пациента и не потребовали отмены препарата.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 4–14.
1. *Ivashkin V.T.* Main concept and positions of fundamental immunology // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, № 4. — P. 4–14.
2. *Ивашкин В.Т., Баранская Е.К.* Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. — М.: Медпресс-информ, 2002.
2. *Ivashkin V.T., Baranskaya Ye.K.* Elected lectures in gastroenterology / ed. V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin. — M.: Medpress-inform, 2002.
3. *Ивашкин В.Т., Полужетова Е.А.* О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 4. — С. 75–82.
3. *Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Combination of functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, № 4. — P. 75–82.
4. *Крыжановский Г.Н.* Дисрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. — М.: Медицина, 2002.
4. *Kryzhanovsky G.N.* Disregulation disease: manual for physicians and biologists. — M.: Medicine, 2002.
5. *Шептулин А.А.* Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии (Париж, 2007) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1. — С. 73–77.
5. *Sheptulin A.A.* Discussion of irritable bowel syndrome issues in the reports of 15-th United European week of gastroenterology (Paris, 2007) // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, № 1. — P. 73–77.
6. *Barthet M. et al.* Efficacite de l'association citrate d'alverine-simethiconedans le traitement du syndrome de l'intestine irritable // Gastroenterologie. — 1996. — N 10. — P. 2–7.
7. *Beutheu-Youmba S., Belmonte L.E. et al.* The expression of the tight junction proteins, claudin-1, occludin and ZO-1 is reduced in the colonic mucosa of patients with irritable bowel syndrome // Gut. — 2010. — Vol. 59 (suppl II). — P. 52.
8. *Camilleri M.* Management of the irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120, N 3. — P. 652–668.
9. *Danne O. et al.* Efficacite compare du citrate d'alverine et de la mebeverine chez les adultesattents de troubles fonctionnelsintestinaux // Concour Medical. — 1996. — N 36/37 (suppl).
10. *Drossman D.A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
11. *Martinez C., Vicario M., Lobo B. et al.* Mucosal mast cell-mediated tight junction impairment correlates to symptom severity in diarrhea-prone irritable bowel syndrome patients // Gut. — 2010. — Vol. 59 (suppl II). — P. 18.
12. *Wewers M.E., Lowe N.K.* A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena // Res. Nurs. Health. — 1990. — N 13. — P. 227–236.
13. *Wittmann T. et al.* Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome — a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2010. — N 31(6). — P. 615–624.

УДК [616.36:578.891]-036.12-085.244

Телапревир в лечении больных хроническим гепатитом С: вопросы безопасности

Т.М. Игнатова

Лаборатория изучения ревматологических проблем хронических заболеваний печени
ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии»
Российской академии медицинских наук

Telaprevir in treatment of chronic hepatitis C: safety issues

T.M. Ignatova

Laboratory of rheumatological issues in chronic liver diseases. Federal state-funded institution
«Scientific research institute of rheumatology», Russian academy of medical sciences

Цель обзора. Проанализировать результаты контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности телапуревира в составе тройной противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) с оценкой частоты и спектра возникающих нежелательных явлений (НЯ).

Основные положения. Проведенные к настоящему времени исследования показали, что добавление телапуревира к стандартной терапии пегилированным интерфероном α и рибавирином почти в 2 раза повышает процент достижения устойчивого вирусологического ответа у больных ХГС с 1-м генотипом вируса.

Переносимость терапии с включением телапуревира в целом удовлетворительная, однако отмечено более частое, чем при стандартной двойной терапии (группа плацебо), появление кожных высыпаний и зуда (более 50%), анемии (около 40%) и аноректальных симптомов (26%). Наблюдалась несколько более высокая частота серьезных НЯ (7% случаев) и отмены из-за их развития всех препаратов (8%). Особое значение имеет повышение частоты и степени тяжести кожных реакций, которые были основной причиной отмены лечения. Спектр НЯ при применении телапуревира отличается от спектра НЯ при тройной терапии с включением другого нового

The aim of review. To analyze results of controlled clinical studies of efficacy and safety of telaprevir within triple antiviral therapy of *chronic hepatitis C* (CHC) with evaluation of frequency and spectrum of *adverse effects* (AE), and also approaches of their management.

Original positions. Investigations carried out to the present time demonstrated, that addition of telaprevir to standard therapy by pegylated interferon-alpha and ribavirin increases frequency of achievement sustained virologic response in CHC patients with the 1 genotype of virus almost 2-fold.

Tolerability of treatment with addition of telaprevir was satisfactory as a whole; however frequency of skin rashes and pruritus (over 50%), anemia (about 40%) and anorectal symptoms (26%) was higher, than at standard double therapy (placebo group). A little higher frequency of serious AE (7%), cancellation of all drugs due to AE (8%) was observed. Increase of frequency and severity of skin reactions, that was a principal cause of treatment cancellation, is of special importance. AE spectrum at telaprevir application differs from AE spectrum at triple therapy with addition of another new protease inhibitor – boceprevir (predominance of anemia, dysgeusia).

Original approach of monitoring and effective management of AE allowed to decrease frequency of can-

Игнатова Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения ревматологических проблем заболеваний печени ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН. Контактная информация: tmignatova@gmail.com; 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5

Ignatova Tatyana M. — MD, PhD leading scientific employee of laboratory of rheumatological issues in chronic liver diseases. Federal state-funded institution «Scientific research institute of rheumatology», Russian academy of medical science. Contact information: tmignatova@gmail.com; 119021, Moscow, Rossolimo street, 11, bld 5

ингибитора протеазы – боцепревира (преобладание анемии, дисгезии).

Разработанная тактика мониторингирования НЯ позволила снизить частоту отмены терапии из-за кожных реакций в исследованиях III фазы по сравнению с результатами исследований II фазы. Особое внимание уделяется профилактике взаимодействий теллапревира, являющегося субстратом и ингибитором P450 (CYP) 3A4, а также транспортера Р-гликопротеина, с другими лекарственными средствами.

Заключение. Применение теллапревира в составе тройной терапии ХГС приводит к изменению спектра НЯ. Основное значение имеет повышение частоты и тяжести кожных реакций. Тактика ранней диагностики НЯ, мониторингирования и активной терапии, профилактика лекарственных взаимодействий ведут к повышению безопасности и эффективности лечения.

Ключевые слова: теллапревир, противовирусная терапия, гепатит С, безопасность, нежелательные явления, кожные реакции, анемия.

Общие данные о безопасности теллапревира

Стандартом в лечении больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) на протяжении последнего десятилетия являлась комбинированная противовирусная терапия *пегилированным интерфероном α и рибавирином* (Пег-ИФН- α /РБВ), эффективность которой в отношении достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) достигает 90% среди пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами *вируса гепатита С* (HCV). В то же время частота УВО у больных, инфицированных 1-м генотипом HCV, составляет всего 40–50% [14].

В настоящее время наступает новая эра в лечении ХГС – эра применения препаратов с прямым противовирусным действием. Теллапревир – один из первых препаратов с прямым противовирусным действием для перорального приема, который зарегистрирован в некоторых странах мира для лечения больных ХГС с 1-м генотипом HCV. Он представляет собой обратимый селективный ингибитор сериновой протеазы NS3/NS4A HCV – фермента, функция которого имеет критическое значение для процесса репликации HCV [28].

Исследования Ib фазы показали быстрое снижение уровня HCV РНК в сыворотке крови пациентов с 1-м генотипом HCV при монотерапии теллапревиром. Однако в связи с селекцией вариантов вируса, обладающих сниженной чувствительностью к препарату, сделан вывод о необходимости применения теллапревира в составе комбинированной противовирусной терапии [32]. Многоцентровые (страны Европы, США, Канада) плацебоконтролируемые клинические исследова-

cellation of treatment due to dermal reactions in III phase investigations in comparison to results of II phase studies. Special attention is given to prophylaxis of interactions with other pharmaceuticals, as telaprevir is P450 (CYP) 3A4 substrate and inhibitor and P-glycoprotein transporter.

Conclusion. Application of telaprevir within triple therapy of CHC results in change of AE spectrum. The major importance has elevation of frequency and severity of skin reactions. Tactics of early diagnostics, monitoring and active treatment of AE, and drug interactions prophylaxes increase safety and efficacy of treatment.

Key words: telaprevir, antiviral therapy, hepatitis C, safety, adverse effects, dermal reactions, anemia.

ния II и III фазы продемонстрировали, что прием теллапревира каждые 8 ч в течение первых 12 нед применения Пег-ИФН- α 2а/РБВ по сравнению со стандартным лечением статистически значимо повышает частоту УВО у больных ХГС с 1-м генотипом HCV, которая достигает более 80% [13, 15, 21, 22, 42].

При внедрении в клиническую практику новых мощных противовирусных препаратов наиболее важными являются вопросы безопасности их использования. Информация о безопасности монотерапии теллапревиром крайне ограничена, тем не менее, несмотря на малое число исследований, отмечены случаи развития анемии и кожной сыпи [8, 41]. Представление о безопасности тройной терапии с применением теллапревира у больных ХГС с 1-м генотипом HCV основывается на результатах многоцентровых плацебоконтролируемых [13, 15, 21, 22, 42] и неконтролируемых [20, 26, 33] исследований II и III фазы (табл. 1). Дополнительная информация о безопасности тройной терапии с включением теллапревира доступна также в небольшом исследовании тройной терапии у больных ХГС со 2-м и 3-м генотипами HCV [8], а также исследованиях III фазы, проведенных в Японии [11, 17].

Большинство исследований касалось больных ХГС, получавших противовирусное лечение впервые [8, 13, 15, 17, 20, 21, 33], в ряде исследований – пациентов, у которых проводившаяся прежде терапия Пег-ИФН/РБВ была неэффективна [11, 22, 26, 42]. Следует сказать, что почти во всех работах изучалась безопасность комбинации теллапревира с Пег-ИФН- α 2а и рибавирином [8, 13, 15, 21, 22, 26, 33, 42], тогда как количество больных,

Таблица 1

Многоцентровые исследования II и III фазы, в которых оценивалась безопасность применения *теллапревира* (Т) в сочетании с Пег-ИФН/РБВ у больных ХГС с 1-м генотипом

Исследования	Фаза	Общее число и популяция больных	Группы лечения
PROVE 1 (Protease Inhibition for Viral Evaluation) [21]	IIb	n=250, не получавшие ранее лечения	Т 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 12 нед, n=17 Т 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 24 нед, n=79 Т 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 48 нед, n=79 Плацебо 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 48 нед, n=75
PROVE 2 [13]	IIb	n=323, не получавшие ранее лечения	Т 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 24 нед, n=81 Т 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 12 нед, n=82 Т 12 нед Пег-ИФН-α2а 12 нед, n=78 Плацебо 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 48 нед, n=82
PROVE 3 [22]	IIb	n=453, не достигшие ответа на курс терапии Пег-ИФН/РБВ	Т 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 24 нед, n=115 Т 24 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 48 нед, n=113 Т 24 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 24 нед, n=111 Плацебо Пег-ИФН-α2а/РБВ 48 нед, n=114
C107 [26]	IIb	n=117, из группы плацебо PROVE 1–3, не достигшие ответа на лечение	Т 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 24–48 нед
C208 [20]	IIa	n=161, не получавшие ранее лечения	Т 12 нед (каждые 8 или 12 ч) Пег-ИФН-α2а/РБВ 24 или 48 нед, n=80 Т 12 нед (каждые 8 или 12 ч) Пег-ИФН-α2b/РБВ 24 или 48 нед, n=81
ADVANCE [15]	III	n=1088, не получавшие ранее лечения	Т 8 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 24 или 48 нед, n=364 Т 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 24 или 48 нед, n=363 Плацебо 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 48 нед, n=361
ILLUMINATE [33]	III	n=540, не получавшие ранее лечения	Т 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 24 или 48 нед
REALIZE [42]	III	n=662, не достигшие ответа на курс терапии Пег-ИФН/РБВ	Т 12 нед (с 1-й недели) Пег-ИФН-α2а/РБВ 48 нед, n=266 Т 12 нед (с 5-й недели) Пег-ИФН-α2а/РБВ 48 нед, n=264 Плацебо 12 нед Пег-ИФН-α2а/РБВ 48 нед, n=132

у которых в составе тройной терапии применялся Пег-ИФН-α2b, было невелико [11, 17, 20].

По результатам всех перечисленных исследований, переносимость тройной терапии с включением теллапревира в целом удовлетворительная, однако отмечена более высокая, чем при стандартной двойной терапии, частота таких *нежелательных явлений* (НЯ), как кожные высыпания, зуд, анемия и аноректальные симптомы. Безусловный интерес представляет сравнение результатов исследований безопасности теллапревира с аналогичными исследованиями другого препарата с прямым противовирусным действием — боцепревира, также являющегося специфическим ингибитором NS3/NS4A.

В табл. 2 представлена сравнительная частота НЯ, оцененная в плацебоконтролируемых исследованиях. Для *теллапревира* эти данные основаны на изучении 1346 больных, получавших лечение по схеме — теллапревир 12 нед + Пег-ИФН-α2а/РБВ (длительность различная), и 764 пациентов группы плацебо, получавших только Пег-ИФН-α2а/РБВ [13, 15, 21, 22, 42]. Для *боцепревира* — суммарно 1057 больных, получавших тройную терапию, и 443 пациента группы плацебо в двух плацебоконтролируемых исследованиях III фазы, включавших впервые леченных больных (исследование SPRINT-2) [29] и больных, не ответивших на терапию Пег-ИФН/РБВ (исследование RESPOND-2) [5]. Если при тройной терапии с

Таблица 2

Сравнительные данные по наиболее часто встречающимся нежелательным явлениям в плацебоконтролируемых исследованиях с включением теллапревира [13, 15, 21, 22, 42] и боцепревира [5, 29], %

Нежелательные явления	Теллапревир		Боцепревир	
	Группа тройной терапии	Группа плацебо	Группа тройной терапии	Группа плацебо
Анемия (Hb<10 г/дл)	32	17,5	49	29
Нейтропения (<750/мм)	—	—	25	14
Кожные высыпания	55	33	22	19
Кожный зуд	52	26	32	27
Сухость кожи	—	—	21	16
Тошнота	39	29	46	42
Дисгезия	10	3	41	16
Диарея	26	19	25	22
Аноректальные симптомы	26	6	—	—
Серьезные НЯ	7	3	12 [29]* 12 [5]	9 [29] 5 [5]
Частота отмены всех препаратов из-за НЯ	8	4	14 [29]* 10 [5]	16 [29] 2 [5]

Примечание. Данные о частоте серьезных НЯ и отмены лечения при применении боцепревира представлены отдельно для первично [29] и повторно [5] получающих терапию больных.

включением теллапревира более частыми НЯ были кожные реакции и аноректальные симптомы, то при применении боцепревира — анемия и нарушение вкусовых ощущений (дисгезия).

Большинство НЯ были не тяжелыми, поддавались коррекции и не вели к преждевременной отмене лечения. Серьезные НЯ составили 7 и 12% в исследованиях теллапревира и боцепревира соответственно, превышая аналогичные показатели в группах плацебо (см. табл. 2). Частота отмены всех препаратов из-за НЯ также была несколько ниже в исследованиях теллапревира (8% против 10–14%). Однако в крупном исследовании ILLUMINATE (отсутствовала группа плацебо), не включенном в анализ, представленный в табл. 2, случаи отмены всех препаратов из-за нежелательных явлений составили 18% [33].

Таким образом, применение препаратов с прямым противовирусным действием в составе комбинированной противовирусной терапии способствует возникновению некоторых НЯ, что ведет к повышению частоты отмены лечения. Спектр наиболее частых НЯ при использовании теллапревира несколько отличается от такового при применении боцепревира. Предшествующий 20-летний опыт противовирусной терапии у больных ХГС показал значение стратегии активной профилактики, ранней диагностики и фармакотерапии НЯ, которая позволяет повысить безопасность и эффективность противовирусного лечения [1, 23, 35]. Внедрение в клиническую практику тройной противовирусной терапии ставит новые задачи по тщательной оценке безопас-

ности лечения и разработке дополнительных мер профилактики по каждому из НЯ.

Анемия

Анемия является хорошо изученным НЯ противовирусной терапии, которое обусловлено индуцированным РБВ гемолизом и (в меньшей степени) супрессией костномозгового кроветворения препаратами ИФН-α. Частота анемии с уровнем гемоглобина <10 г/дл встречается в 23% наблюдений при проведении терапии Пег-ИФН-α2а/РБВ [9]. Развитие ее происходит в течение первых недель лечения и приводит к нарастанию астенического синдрома, снижению когнитивной функции, что значительно сказывается на качестве жизни больных и их приверженности к лечению. Кроме того, анемия повышает риск обострения или клинического дебюта ишемической болезни сердца, ишемии головного мозга при наличии системного атеросклероза и усугубляет проявления дыхательной недостаточности при заболеваниях легких.

Согласно клиническим рекомендациям EASL (European Association for the Study of the Liver), при содержании гемоглобина <10 г/дл первым шагом является снижение дозы РБВ. Предпочтение отдается ступенчатому (по 200 мг) ее снижению, отмена препарата требуется при падении уровня гемоглобина <8,5 г/дл. *Рекомбинантный эритропоэтин* (ЭПО) может быть назначен при уровне гемоглобина ниже 10 г/дл с целью избежать уменьшения дозы РБВ или прекращения

Таблица 3

Частота (%) и тактика устранения анемии в плацебоконтролируемых исследованиях с включением теллапревира [13, 15, 21, 22, 42] и боцепревира [5, 29]

Частота анемии и тактика	Теллапревир	Боцепревир
Частота анемии (гемоглобин <10 г/дл)	32,0 против 17,5 (контроль)	49,0 против 29,0 (контроль)
Частота тяжелой анемии (гемоглобин <8,5 г/дл)	8,0 против 2,0 (контроль)	—
Снижение дозы РБВ	22,0 против 9,0 (контроль)	26,0 против 13,0 (контроль)
Применение ЭПО	Не допускалось протоколом (1,0)	43,0 против 24,0 (контроль)
Гемотрансфузии	4,6 против 1,6 (контроль)	3,0 против <1,0 (контроль)
Отмена терапии:		
теллапревир (или плацебо)	2,0 против 0,5 (контроль)	0 против 0
все препараты	1,0 против 0,5 (контроль)	3,0 против 1,0

лечения [7]. Действительно, применение ЭПО позволяет повысить качество жизни больных и сохранять полную дозу препарата [3], что имеет большое значение, так как частота достижения УВО зависит от степени снижения дозы РБВ [30, 31]. Доказана роль ЭПО в повышении эффективности терапии Пег-ИФН/РБВ [4, 34], тем не менее сохраняются разногласия, касающиеся тактики его применения. Некоторые авторы считают, что ЭПО может назначаться только для предотвращения отмены противовирусной терапии при раннем начале анемии (до 8 нед и до достижения вирусологического ответа), тогда как рутинное его использование для предотвращения снижения дозы РБВ, повышения качества жизни, а также при позднем начале анемии не рекомендуется [35, 38].

Установлено, что добавление теллапревира (как и боцепревира) учащает и утяжеляет анемию, что связывают не с гемолизом, а с супрессией костномозгового кроветворения. Снижение уровня гемоглобина <10 г/дл при проведении тройной терапии в плацебоконтролируемых исследованиях с включением теллапревира и боцепревира наблюдалось соответственно в 32 и 49% случаев, что превышало данный показатель в группах плацебо (табл. 3). В неконтролируемых исследованиях эффективности и безопасности теллапревира частота снижения гемоглобина <10 г/дл колеблется от 29% [26] до 42–45% [20], составляя 39% в крупном исследовании ILLUMINATE [33]. Тяжелая анемия (<8,5 г/дл) выявлена у 8% больных [13, 15, 21, 22, 42]. Показано, что после завершения 12-недельного курса лечения теллапревиром уровень гемоглобина постепенно повышался, и частота анемии (<10 г/дл) к 20-й неделе приближалась к таковой в группе плацебо [21, 22]. Таким образом, дополнительное снижение уровня гемоглобина при применении теллапревира не является длительным, так как препарат принимается всего 12 нед.

Развитие анемии не влияло на частоту УВО у больных ХГС, впервые получающих лечение телла-

превиром и Пег-ИФН- α 2а/РБВ в исследованиях ADVANCE и ILLUMINATE [37]. В исследованиях III фазы, посвященных боцепревиру, УВО достигался более часто у пациентов с анемией, чем без нее [36]. Из-за развития анемии лечение отменялось редко (см. табл. 3).

Тактика устранения анемии при применении теллапревира и боцепревира различалась. В исследованиях эффективности и безопасности теллапревира использование ЭПО не допускалось протоколом. Лечебные меры сводились к снижению дозы РБВ, которое потребовалось у 22% больных по сравнению с 9% в контрольных группах (см. табл. 3). Такая же частота снижения дозы РБВ была и в исследованиях боцепревира. Кроме того, в этих исследованиях значительная часть (43%) пациентов получала ЭПО, т. е. фактически комбинацию из четырех препаратов [5, 29]. Поскольку длительность лечения этим препаратом составляет от 24 до 44 нед, четырехкомпонентная терапия, требующая почти у половины больных, может представлять дополнительные проблемы в клинической практике. Гемотрансфузии применялись редко. Ретроспективный анализ исследований III фазы по теллапревиру и боцепревиру показал, что уменьшение дозы РБВ не снижало частоты достижения УВО, не получено также значимых различий в частоте УВО у больных, получающих и не получающих ЭПО [36, 37].

Тактика применения ЭПО при проведении тройной противовирусной терапии продолжает уточняться в текущих исследованиях. Полная доза теллапревира должна сохраняться во всех случаях, несмотря на развитие анемии. Считают, что сохранение полной дозы РБВ имеет значение до момента достижения вирусологического ответа, после его достижения может применяться тактика ступенчатого снижения дозы [12]. Внедрение в клиническую практику исследования полиморфизмов гена ИТРА (inosine triphosphate pyrophosphatase), определяющих риск развития

гемолиза, позволит индивидуализировать подходы к ведению больных в ходе противовирусного лечения [27].

Дерматологические нежелательные явления

У больных ХГС нередко наблюдаются кожные проявления, которые обусловлены HCV-инфекцией, и кожные реакции, развивающиеся при проведении терапии Пег-ИФН/РБВ.

HCV является основным этиологическим фактором смешанной криоглобулинемии 2-го типа и системного криоглобулинемического васкулита, одним из наиболее частых проявлений которого является кожный васкулит (сосудистая пурпура, сетчатое ливедо, реже язвенно-некротические поражения). Доказана также роль HCV в качестве одного из этиологических факторов (роль триггера) в развитии таких заболеваний кожи, как поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай [6]. Во время противовирусной терапии могут наблюдаться обострения или клинический дебют этих проявлений, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики с индуцированными терапией кожными реакциями [2, 6, 19].

Кожные реакции — наиболее частые НЯ при применении многих лекарственных препаратов. При использовании ИФН/РБВ они обусловлены главным образом действием ИФН- α и включают широкий спектр местных и генерализованных кожных проявлений. Местные реакции обычно представлены эритемой (почти у всех пациентов, получающих Пег-ИФН- α), алопецией, редко — дерматитом, уплотнением кожи, везикулярно-буллезными изменениями и некрозом кожи в местах инъекций препарата. Большинство местных кожных реакций клинически незначительны и не требуют изменения режима лечения [6, 19, 24].

Генерализованные реакции, как правило, представляют собой сухость кожи, зуд и дерматит. Наблюдаются также алопеция и нарушение роста волос, обострение предшествующих заболеваний кожи (красный плоский лишай, псориаз, саркоидоз, витилиго и некоторые другие), крайне редко — реакции гиперчувствительности (крапивница, отек Квинке). Патогенез кожных реакций недостаточно изучен, основное значение имеют иммуномодулирующие эффекты ИФН- α [19, 24].

Данные о случаях кожных реакций при применении препаратов ИФН- α значительно варьируют — от 11 до 62%. Предполагается, что частота их недооценивается, так как незначительные кожные проявления не всегда регистрируются. Установлено, что комбинированная терапия с применением Пег-ИФН- α 2а/РБВ более часто сопровождается развитием дерматита (21%), чем монотерапия (13%) [9], что связывают с гистаминоподобными эффектами рибавирина [39].

Дерматит, ассоциированный с комбинированным лечением ХГС, является довольно универсальной кожной реакцией, характеризующейся генерализованным зудом и сухостью кожи с экзематиформными изменениями, которые могут сопровождаться эритематозными папулами и микровезикулами. Изменения чаще всего локализуются на коже конечностей и туловища в местах, подверженных трению. Лечение в этих случаях такое же, как при хронической экземе (местное применение глюкокортикостероидов, смягчающих средств), обычно эффективное [19, 24]. Возможно положительное действие антигистаминных препаратов [39]. Кожные реакции на применение Пег-ИФН/РБВ в основном незначительные и не требуют прекращения лечения. Однако зарегистрированы единичные наблюдения серьезных кожных НЯ, таких как *токсический эпидермальный некролиз* (ТЭН), *синдром Стивенса—Джонсона* (ССД), распространенная многоформная эритема, кожный саркоидоз, ангионевротический отек, при которых приходилось немедленно отменять лечение [35].

В плацебоконтролируемых клинических исследованиях эффективности и безопасности тройной терапии с включением телупревира (II/III фазы), в которых 1346 больных получали препарат трижды в день в течение 12 нед, а 764 больных составили группу плацебо, изучалась частота двух кожных проявлений — высыпаний и кожного зуда. В группе лечения телупревиrom они зарегистрированы соответственно в 55 и 51%, в группе плацебо — в 33 и 22% [13, 15, 21, 22, 42]. Типичные проявления кожных высыпаний у пациентов, получавших телупревир, были практически неотличимы клинически и морфологически (дерматит с периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и спонгиозом кожи) от высыпаний, наблюдавшихся при применении Пег-ИФН/РБВ. Подавляющее большинство (92%) кожных высыпаний были слабыми или умеренными (степень 1 и 2), не прогрессирующими до более тяжелых поражений. Приблизительно 50% из них развивались в первые 4 недели, но они могут появиться в любые сроки лечения. Начиная с 13-й недели (после отмены телупревира) частота развития кожной сыпи при продолжающейся терапии Пег-ИФН- α 2а/РБВ была одинаковой в группе телупревира и в группе плацебо [6].

Частота тяжелых кожных реакций (3-я степень тяжести) составила 4,8% против 0,4% в группе Пег-ИФН- α 2а/РБВ + плацебо. Кожная сыпь была причиной преждевременной отмены телупревира у 5,8% и всех препаратов у 2,6% больных, в то время как в группе пациентов, получавших Пег-ИФН- α 2а/РБВ + плацебо, отмены лечения из-за кожных реакций не потребовалось. После завершения терапии телупревиrom или его отмены кожные симптомы постепенно (иногда в течение

нескольких недель) регрессировали и исчезали [13, 15, 21, 22, 33, 42].

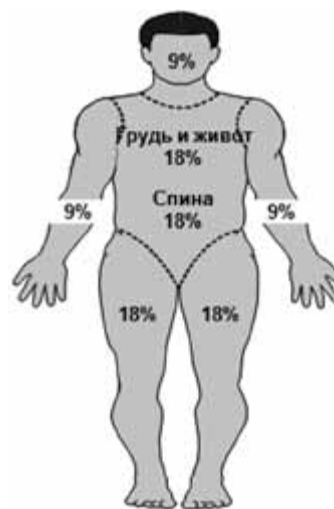
В редких случаях кожные реакции были классифицированы как серьезные НЯ, или SCAR (severe cutaneous adverse reactions), поскольку при несвоевременном распознавании или неправильной тактике лечения представляли угрозу жизни пациента и требовали немедленного прекращения всего противовирусного лечения. В плацебоконтролируемых исследованиях II/III фазы у 11 (0,4%) больных была диагностирована лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) и у 3 (<0,1%) предполагалось наличие ССД [6]. Из 11 случаев DRESS-синдрома 3 были подтверждены при систематической ретроспективной оценке экспертами-дерматологами. Один из них описан в литературе [25]. ССД в одном из 3 наблюдений развился через 11 нед после прекращения приема телпревира, и поэтому не может быть связан с этим препаратом. Два других наблюдения определены экспертами-дерматологами как «возможный» ССД в одном случае и как «вероятный» ССД в другом [13, 15, 21, 22, 33, 42]. Еще 2 наблюдения кожной реакции расценены как DRESS-синдром в исследованиях C107 [26] и исследовании, проведенном в Японии — в этом же исследовании описано наблюдение ССД [17]. Все указанные серьезные кожные НЯ полностью регрессировали после прекращения противовирусного лечения и терапии кортикостероидами.

До настоящего времени не идентифицированы предикторы тяжелых кожных реакций, которые могли бы помочь предупредить их возникновение. Механизмы развития также остаются не вполне ясными. Для предотвращения развития SCAR разработаны рекомендации, основными принципами которых являются: 1) тщательное мониторирование всех случаев с момента появления кожной сыпи, 2) умение врача, проводящего противовирусное лечение, правильно определить степень тяжести кожной реакции, 3) своевременное назначение адекватного лечения, 4) знание «правил остановки» лечения, 5) обязательное привлечение специалиста-дерматолога при прогрессировании кожных высыпаний. Рекомендации по оценке степени тяжести и мониторингованию кожной реакции, а также тактике лечения суммированы в табл. 4 [12].

Важным индикатором степени тяжести кожных высыпаний является их распространенность, т. е. площадь поражения кожи. Площадь поражения кожи определяется с учетом простой схемы, представленной на рисунке.

Лечение кожной сыпи должно быть начато сразу после ее появления. При 1–3-й степени тяжести (см. табл. 4) оно включает применение кортикостероидов местно (системная терапия ими может привести к потере эффекта противовирус-

Тело взрослого человека	ППТ, %
Промежность	1
Рука	9
Голова (полностью)	9
Нога	18
Грудь	18
Спина	18



Оценка площади поверхности тела

ной терапии). Дозы кортикостероидов в 0,5 г (на кончике пальца) достаточно для поверхности кожи, равной площади двух ладоней. Если сыпь сопровождается зудом, назначаются антигистаминные препараты местного или системного действия. Разрешено применение следующих препаратов, для которых не ожидается клинически значимых взаимодействий с телпревиром: дифенгидрамин (местно), гидроксизин (внутри), дезлоратидин (внутри), левоцетиризин (внутри). Следует также ограничить воздействие солнечных лучей и тепла, носить просторную одежду [6, 18].

Чтобы не пропустить признаки прогрессирования поражения кожи или появление системных проявлений, необходимо регулярное наблюдение до полного исчезновения сыпи. Если, несмотря на проводимую терапию, отмечается прогрессирование сыпи умеренной степени тяжести, рекомендуется отмена телпревира. При отсутствии признаков ее разрешения в течение 7 дней после отмены препарата, целесообразно прекратить прием рибавирина. Лечение телпревиром никогда не возобновляется после его отмены. Терапия рибавирином может быть возобновлена после разрешения кожной сыпи.

При поражении кожи тяжелой степени (см. табл. 4) немедленно отменяется телпревир, обя-

Таблица 4

Классификация кожных нежелательных явлений в зависимости от степени их тяжести и рекомендации по лечению [12]

Степень тяжести НЯ в зависимости от распространенности и клинических проявлений	Рекомендации
<i>Легкая:</i> отдельные очаги поражения кожи и/или ограниченные участки кожных высыпаний (на теле может быть несколько ограниченных участков поражения)	Отслеживать признаки прогрессирования сыпи или появление системных проявлений до полного исчезновения кожных реакций
<i>Умеренная:</i> диффузная сыпь с поражением $\leq 50\%$ площади поверхности тела	Отслеживать признаки прогрессирования сыпи или появление общих симптомов до полного исчезновения кожных реакций. Желательно проконсультироваться с дерматологом При прогрессировании сыпи умеренной степени тяжести следует решать вопрос о постоянной отмене теллапревира. При отсутствии признаков разрешения сыпи через 7 дней после отмены теллапревира (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает) следует отменить РБВ. Лечение Пег-ИФН можно продолжать, если у пациента нет медицинских показаний к его отмене
<i>Тяжелая:</i> сыпь с поражением $>50\%$ площади поверхности тела или сопровождающаяся выраженными системными проявлениями, изъязвлением слизистых оболочек, появлением кольцевидных элементов, отслойкой эпидермиса	Немедленно отменить теллапревир и никогда не возобновлять лечение им. Рекомендуется получить консультацию дерматолога Отслеживать признаки прогрессирования сыпи или появление общих симптомов до полного исчезновения кожных реакций. При отсутствии признаков разрешения сыпи через 7 дней после отмены теллапревира (или раньше, если интенсивность кожных проявлений нарастает) следует решать вопрос о последовательной или одновременной временной или постоянной отмене РБВ и/или Пег-ИФН
<i>Серьезные кожные НЯ (SCAR):</i> генерализованные буллезные высыпания, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями, синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, многоформная эритема	Немедленно отменить теллапревир, Пег-ИФН и РБВ и больше никогда не возобновлять лечение этими препаратами Госпитализация больного, консультация дерматолога

зательно назначаются консультация и наблюдение дерматологом. При отсутствии признаков разрешения сыпи решается вопрос о последовательной или одновременной отмене РБВ и Пег-ИФН [6, 18]

Ряд критериев врач должен использовать для того, чтобы отличить обусловленный теллапревиром дерматит от потенциальной SCAR. Если присутствуют такие критерии, как появление кожных высыпаний в сроки между 5-й и 10-й неделями после приема первой дозы теллапревира, их быстрое прогрессирование с развитием экзантемы, отека лица, лихорадки (выше $38,5^\circ\text{C}$), не связанной с инъекцией Пег-ИФН, следует заподозрить DRESS-синдром и оценить следующие подтверждающие критерии: увеличение лимфатических узлов (как минимум две локализации), эозинофилия ($\geq 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$, или $\geq 10\%$), атипичные лимфоциты, вовлечение в процесс внутренних органов (печени или почек) [6]. Если у пациента наблюдаются быстро прогрессирующая экзантема, болезненность кожи, появление пузырей или отслойки эпидермиса, поражение слизистых оболочек как минимум в двух локализациях, атипич-

ные или типичные кольцевидные повреждения, должен быть заподозрен ССД или ТЭН. В случаях развития серьезного кожного НЯ требуется немедленная отмена всех препаратов, госпитализация больного и лечение, которое проводится специалистом-дерматологом [6].

В результате выполнения разработанных рекомендаций в ходе исследований III фазы отмечено снижение частоты отмены всех препаратов из-за кожных НЯ (1%) по сравнению с соответствующим показателем (5,8%) в исследованиях II фазы [13, 15, 21, 22, 42]. Информированность врачей и следование указанным рекомендациям позволят повысить приверженность к лечению и его эффективность.

Аноректальные симптомы

В плацебоконтролируемых исследованиях II/III фазы аноректальные симптомы наблюдались у 26% больных, получавших теллапревир, против 6% в группе плацебо [13, 15, 21, 22, 33, 42]. Впервые аноректальные симптомы выявлены в исследовании PROVE1 [21] и характеризовались

Таблица 5

Лекарственные препараты, не совместимые с теллапревиром и боцепревиром [12]

Класс соединений	Препараты	Совместимость	
		с теллапревиром	с боцепревиром
Антагонисты альфа-1 рецепторов	Alfuzosin	Противопоказано	Нет рекомендаций
Антиаритмические	Amiodarone, bepridil, quinidine	Противопоказано (несовместим с классами Ia/III, кроме IV, лидокаином)	Bepidil противопоказан, amiodarone/quinidine назначать с осторожностью
Противосудорожные	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	Противопоказано	Нет данных; не рекомендуется
Антигистаминные	Astemizole, terfenadine	Противопоказано	Нет рекомендаций
Противомалярийные	Lumefantrine, halofantrine	Нет рекомендаций	Противопоказано
Антимикобактериальные	Rifampicin	Противопоказано	Нет данных; не рекомендуется
Антипсихотические	Pimozide	Противопоказано	Противопоказано
Бензодиазепины	Oral midazolam, oral tiazolam	Противопоказано	Противопоказано
Стимуляторы моторики ЖКТ	Cisapride	Противопоказано	Нет рекомендаций
Препараты из спорыньи	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Противопоказано	Противопоказано
Вещества растительного происхождения	Hypericum perforatum (зверобой)	Противопоказано	Нет рекомендаций
Средства для снижения уровня холестерина	Atorvastatin, simvastatin, lovastatin	Противопоказано	Нет данных. Рекомендовано наблюдение (atorvastatin, simvastatin)
Ингибиторы PDE5	Sildenafil, tadalafil	Противопоказано	Нет рекомендаций
Ингибиторы тирозинкиназы	Не специфично	Нет рекомендаций	Противопоказано

как обострение геморроя. В дальнейшем уточнено, что анарктальные симптомы обычно появляются в первые 2 недели лечения и включают признаки обострения геморроя, анальный зуд, ощущения дискомфорта или жжения в анальной области. В подавляющем большинстве случаев эти проявления слабой или умеренной степени выраженности крайне редко приводили к прекращению лечения. Они полностью исчезали после прекращения приема теллапревира.

Механизм таких проявлений не известен. Возможно, имеет значение преимущественное выведение метаболитов теллапревира с калом. Не найдено ассоциации анарктальных симптомов с генерализованным кожным зудом или кожными высыпаниями. Осмотр анальной области, как правило, выявляет неспецифическую эритему, расчесы. Стандартная симптоматическая терапия рекомендуется для уменьшения их проявлений — местное применение глюкокортикостероидов, анестетиков (в случаях жжения). Разрешенные антигистаминные средства могут быть использованы при наличии зуда [12].

Лекарственные взаимодействия

Теллапревир относится к препаратам — субстратам и ингибиторам печеночного энзима P450 (CYP) 3A4, а также транспортера *P-гликопротеина* (P-gp). Несколько отличается взаимодействие боцепревира с ферментными системами печени. Он может быть субстратом CYP 3A4/5, P-gp и альдо-кеторедуктазы 1C2/1C3, а также индуктором CYP 3A4/5.

Вследствие особенностей фармакодинамики ингибиторов протеаз назначение теллапревира (как и боцепревира) противопоказано одновременно с приемом целого ряда лекарственных препаратов, особенно тех, клиренс которых зависит от CYP 3A (для теллапревира) или CYP 3A4/5 (для боцепревира) — табл. 5. Замедление выведения и повышение концентрации этих препаратов в плазме может приводить к тяжелым и опасным для жизни НЯ. Так, теллапревир нельзя использовать совместно с такими лекарственными средствами, являющимися субстратами цитохрома P450 3A (CYP 3A), как антиаритмические препараты (риск развития нарушений ритма сердца), медикаменты из спорыньи

(риск периферического вазоспазма или ишемии), статины (риск миопатии, в том числе рабдомиолиза), бензодиазепины (увеличение длительности или усиление седации, подавление дыхательной функции) и т. д. (см. табл. 5). Также противопоказано одновременное назначение телапревира с лекарственными средствами, которые являются мощными индукторами CYP 3A, которые могут ускорять метаболизм телапревира, снижать его концентрацию в плазме и соответственно вести к потере эффективности применения. К таким индукторам относятся: рифампицин, противосудорожные средства, препараты, содержащие в своем составе зверобой [12, 16, 40].

Установлено, что телапревир значительно повышает концентрацию в плазме циклоспорина и такролимуса, что может приводить к серьезным НЯ. Поэтому препарат не рекомендован для применения у HCV-инфицированных больных после трансплантации [10, 40]. Использование телапревира не разрешено и у другой очень важной категории больных — у ВИЧ-инфицированных, имеющих HCV-коинфекцию. Дальнейшие исследования

необходимы для оценки взаимодействия телапревира с антиретровирусными препаратами [40].

Перед назначением тройной противовирусной терапии важно изучить все лекарственные средства, применяемые пациентом. В клинической практике с целью предотвращения лекарственных взаимодействий необходимо пользоваться разработанной классификацией известных субстратов, ингибиторов и индукторов CYP 3A и доступной информацией о лекарственных взаимодействиях.

Заключение

Применение телапревира в составе тройной противовирусной терапии значительно повышает шансы больных ХГС с 1-м генотипом HCV на эрадикацию вируса, однако несколько изменяет спектр НЯ. Особое значение имеет повышение частоты и степени тяжести кожных реакций. Соблюдение приведенных в статье рекомендаций чрезвычайно важно для повышения безопасности и эффективности лечения больных хроническим гепатитом С.

Список литературы

1. *Игнатова Т.М.* Качество жизни больных на противовирусной терапии. Гепатологический форум 2006; 2: 4–8.
2. *Ignatova T.M.* Quality of life of patients on antiviral therapy. Hepatological forum 2006, 2: 4–8.
3. *Игнатова Т.М.* Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции. Клин гепатол. 2005; 1:3–11.
4. *Ignatova T.M.* Treatment of extrahepatic manifestations of chronic HCV-infection. Clinical hepatology 2005, 1:3–11.
5. *Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al.* Etoposin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. Gastroenterology 2004; 126: 1302–11.
6. *Alvian SM, Tabatabaei B, Behnava B.* Impact of erythropoietin on sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy for HCV infection: a systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat 2012; 19:88–93.
7. *Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364, 1207–17.
8. *Cacoub P, Bourliere M, Lubbe J, et al.* Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. J Hepatol 2012; 56:455–63.
9. *European Association for the Study of the Liver.* Clinical practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55: 245–64.
10. *Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, et al.* Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. Gastroenterology 2011; 141: 881–9.
11. *Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975–82.
12. *Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, et al.* Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. Hepatology 2011; 54, 20–7.
13. *Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al.* Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2012; 19: 134–42.
14. *Hezode C.* Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. Liver Intern 2012; 32 (S1), 32–8.
15. *Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al.* for the PROVE2 study team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med 2009; 360: 1839–50.
16. *Jacobson IM.* Treatment options for patients with chronic hepatitis C not responding to antiviral therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 921–30.
17. *Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al.* ADVANCE study team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364: 2405–16.
18. *Kim JJ, Culley CM, Mohammad RA.* Telaprevir: an oral protease inhibitor for hepatitis C virus infection. Am J Health Syst Pharm 2012; 69: 19–33.
19. *Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol 2012; 56: 78–84.
20. *Lawitz EJ.* Diagnosis and management of telaprevir-associated rash. Gastroenterol Hepatol 2011; 7: 469–71.
21. *Lubbe J.* Dermatological side effects. Hot Topics Viral Hep 2008; 9: 29–35.
22. *Marcellin P, Forns X, Gooser T, et al.* Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or 2b to patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011; 140: 459–68.
23. *McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al.* for the PROVE1 study team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV Genotype 1. N Engl J Med 2009; 360: 1827–38.
24. *McHutchison JG, Marns MR, Andrew JM, et al.* for the PROVE3 study team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med 2009; 362: 1292–303.
25. *McHutchison JG, Manns MR, Patel K, et al.* Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002; 123: 1061–69.
26. *Mistry N, Shaper J, Crawford RI.* A review of adverse cutaneous reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. Can J Gastroenterol 2009; 23: 677–83.

25. *Montaudie H, Passeron T, Cardot-Leccia N*, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms due to telaprevir. *Dermatology* 2010; 221: 303–5.
26. *Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG*, et al. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology* 2011; 54: 1538–46.
27. *Nishimura T, Osaki R, Shiota M*, et al. Polymorphism of inosine triphosphate pyrophosphatase gene predicts ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C patients. *Mol Med Report* 2012; 5: 517–20.
28. *Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchison JG*. The hepatitis C viral life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology* 2007; 132: 1979–98.
29. *Poordad F, McCone JJr, Bacon BR*. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364, 1195–206.
30. *Readdy KR, Nelson DR, Zeuzem S*. Ribavirin: current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 50: 402–11.
31. *Readdy KR, Shiffman ML, Morgan TR*, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 124–9.
32. *Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ*, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006; 131: 997–1002.
33. *Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH*, et al. ILLUMINATE study team. Response-Guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014–24.
34. *Stickel F, Helbing B, Heim M*. Critical review of the use of erythropoietin in the treatment of anaemia during therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19: 77–87.
35. *Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B*, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 212–23.
36. *Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP*, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients. *J Hepatol* 2011; 54 (S1):194.
37. *Sulkowski MS, Reddi R, Afdhal NH*, et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimen in the advance and illuminate phase 3 studies. *J Hepatol* 2011; 54 (S1):195.
38. *Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH*, et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology* 2010; 139: 1602–11.
39. *Veluru C, Atluri D, Chadavalada R*, et al. Skin rash during chronic hepatitis C therapy. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010; 6: 323–5.
40. *Wilby KJ, Grenya ED, Ford JE*, et al. A review of drug interactions with boceprevir and telaprevir: implications for HIV and transplant patients. *Ann Hepatol* 2012; 11:179–85.
41. *Yamada I, Suzuki F, Kamiya N*, et al. Safety, pharmacokinetics and resistant variants of telaprevir alone for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Viral Hepat* 2012; 19: 112–9.
42. *Zeuzem S, Andreone P, Pol S*, et al. REALIZE study team. Telaprevir for retreatment of HCV-infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.

УДК [616.98:578.891]-022.1

Проблемы скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В

И.А. Морозов¹, Л.Ю. Ильченко¹, Н.И. Громова¹, И.Г. Фёдоров²,
И.В. Гордейчук¹, А.К. Княженцева¹, Е.А. Зверкова¹, М.И. Михайлов¹

¹ ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН»

² Городская клиническая больница № 12 Департамента здравоохранения г. Москвы

Issues occult hepatitis B virus infection

I.A. Morozov¹, L.Yu. Ilchenko¹, N.I. Gromova¹, I.G. Fyedorov², I.V. Gordeychuk¹,
A.K. Knyazhentseva¹, E.A. Zverkova¹, M.I. Mikhaylov¹

¹ Federal state-funded institution «M.P.Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitis of the Russian Academy of Medical Science»

² City hospital N 12 Department of public health services of Moscow

Цель исследования. С помощью современных молекулярно-биологических и морфологических методов определить частоту встречаемости скрытой формы хронического гепатита В (ХГВ) среди HBsAg-негативных пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) различной этиологии и дать ее клинко-морфологическую характеристику.

Материал и методы. Обследовано 168 пациентов. Из 60 больных с наличием антител к HBsAg были отобраны 35 человек, не имевших HBsAg и ДНК HBV в сыворотке крови, которым была проведена тонкоигльная чрескожная биопсия печени. Для диагностики использованы молекулярно-биологические – иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР) и морфологические (иммуногистохимия, электронная микроскопия) методы.

Результаты. Разработан новый двухэтапный алгоритм диагностики скрытой формы ХГВ. Описаны морфологические критерии, характерные для скрытого течения HBV-моноинфекции и коинфекции с HCV. С помощью иммуногистохимии и электронной микроскопии у всех больных с наличием в сыворотке крови антител к HBsAg и отсутствием HBsAg и ДНК HBV обнаружено присутствие вирионов HBV в ткани печени. Коинфекция HBV с HCV сопровожда-

Aim of investigation. With the help of up-to-date molecular-biological and morphological methods to determine frequency of the occult form of *chronic hepatitis B* (CHB) among HBsAg-negative patients with *chronic liver diseases* (CLD) of various etiology and to present clinical and morphological characteristic.

Material and methods. Overall 168 patients were investigated. Of 60 patients with anti-HBcAg antibodies 35 patients without HBsAg and DNA HBV in blood serum have been selected, who underwent fine-needle transcutaneous liver biopsy. Molecular biologic *enzyme-linked immunoassay* (ELISA), *polymerase chain reaction* (PCR) and morphological (immunohistochemistry, electron microscopy) methods were utilized for diagnostics.

Results. Novel two-stage algorithm of diagnostics of CHB occult form was developed. Morphological criteria, typical for obscure HBV-monoinfections and HCV coinfection are described. With the help of immunohistochemistry and electron microscopy in all patients with anti-HBcAg antibodies in serum and absence of HBsAg and DNA HBV, presence of HBV virions in liver tissue was revealed. HBV and HCV coinfection was accompanied by more severe (in comparison to monoinfection) immune inflammatory response. In 80% of cases

Морозов Игорь Александрович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патоморфологии ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН. Контактная информация: moroz38@gmail.com; 142782, Московская обл., Ленинский р-н, 27-й км Киевского шоссе, ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН»

Morozov Igor A. — MD, PhD, professor, head of laboratory of pathomorphology of viral diseases federal state-funded institution «M.P.Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitis of the Russian Academy of Medical Science». Contact information: moroz38@gmail.com; 142782, Moscow region, Lenin district, Poliomyelitis Institute settlement, 27th km of the Kiev highway, federal state-funded institution «M.P.Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitis of the Russian Academy of Medical Science».

ется более выраженной (по сравнению с моноинфекцией) иммуновоспалительной реакцией. В 80% случаев выявлено наличие у больных в лимфоидных элементах крови *TT-like mini* вируса (TTMV), а у двух больных этот вирус обнаружен в ядрах гепатоцитов, что свидетельствует о его гепатотропности.

Выводы. Встречаемость скрытой формы гепатита В среди пациентов с ХЗП составляет не менее 20%. Установлено, что антитела к HBcAg могут служить эффективным, хотя и «суррогатным» маркером HBV-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит В, скрытая форма, диагностика.

presence of TT-like mini virus (TTMV) in blood lymphoid elements was revealed, in two patients this virus was detected in hepatocyte nucleus that proves its hepatotropic properties.

Conclusions. Frequency of the occult form of hepatitis B among CLD patients is no less than 20%. It was found, that anti-HBcAg antibodies can be effective, though «surrogate» marker of HBV-infection.

Key words: chronic hepatitis B, occult form, diagnostics.

Гепатит В (ГВ) представляет собой важнейшую медико-социальную проблему здравоохранения. Считается, что HBV-инфекцию перенесло более половины населения Земли, при этом примерно 350 млн имеют *хронический гепатит В* (ХГВ). Каждый год в мире регистрируется более 4 млн случаев *острого гепатита В* (ОГВ) и около 1 млн смертей в результате HBV-ассоциированной патологии печени. Около 50% хронически инфицированных лиц погибает от таких осложнений заболевания, как печеночная недостаточность, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [4]. Данная проблема существует и на территории *Российской Федерации* (РФ), имеющих регионы, эндемичные по HBV-инфекции. Высокий уровень заболеваемости, частая хронизация инфекции, а также утрата больными трудоспособности и возможность летальных исходов влекут за собой огромный демографический и экономический ущерб для государства.

До недавнего времени считалось, что HBV-инфекция может протекать в одной из трех форм: ОГВ, характеризующийся симптомами острого поражения печени и интоксикации (с желтухой или без нее); ХГВ, характеризующийся длительным воспалительным поражением печени; длительное персистирование поверхностного антигена HBV (HBsAg) в сыворотке крови при отсутствии клинически выраженного гепатита.

Однако еще в 1978 г. был зарегистрирован случай развития острого ГВ у реципиента после переливания крови, содержащей антитела к капсидному белку HBV (anti-HBc) в отсутствие HBsAg и антител к нему (anti-HBs). В дальнейшем было показано, что ДНК вируса может определяться в сыворотке крови и ткани печени пациентов, у которых доступными методами не выявлялся сывороточный HBsAg. Данное явление получило название «скрытая (латентная) HBV-инфекция» [10].

Следует отметить, что HBsAg по-прежнему является основным, а порой единственным сывороточным маркером HBV, определяемым у доноров крови. Так, в РФ в соответствии с санитарно-

эпидемиологическими правилами СП 3.1.1.2341-08 для исключения HBV-инфекции у доноров крови используется только определение HBsAg. В силу этого скрытая HBV-инфекция является серьезной проблемой для центров гемотрансфузии тех стран, в которых помимо отмытых форменных элементов крови для переливания реципиентам используют плазму или даже цельную кровь, поскольку переливание крови от людей со скрытой HBV-инфекцией может приводить к развитию у реципиента остро манифестирующего ГВ или его хронической формы.

В 2008 г. на конференции, организованной Европейской ассоциацией изучения печени, понятие «скрытая HBV-инфекция» было определено как присутствие ДНК HBV в печени (независимо от ее наличия в сыворотке крови) у пациентов, у которых в крови доступными методами не обнаруживается HBsAg [11]. Само определение скрытой HBV-инфекции свидетельствует о том, что диагностический поиск, ограниченный исследованием HBsAg, окажется неэффективным, а инфицированные лица пополнят группу пациентов с гепатитом неустановленной этиологии.

Распространенность скрытой HBV-инфекции, по данным различных публикаций, варьирует в разных исследуемых группах [1, 10] — от 0 до 2,4% среди HBsAg-негативных, anti-HBc-позитивных (но anti-HBs +/-) доноров крови в западных странах (как например, в США, где лишь 5% населения в течение жизни встречались с HBV) до 6% в схожих группах доноров, проживающих на эндемичных территориях, где HBV регистрировался у 70–90% населения [7]. Однако большинством исследователей по всему миру было отмечено, что скрытая (латентная) HBV-инфекция выявляется в среднем у 20% больных ХГВ и зависит от эндемичности региона [11].

Другим важным фактором, диктующим необходимость углубленного исследования скрытой HBV-инфекции, является возможность ее присутствия при коинфекции другими вирусами. Известно, что коинфекция HBV у пациентов с *хроническим гепатитом С* (ХГС) может в значи-

тельной мере сказываться на течении заболевания, уровне вирусной нагрузки, а также эффективности лечения. Отсутствие информации об особенностях течения ХГС при коинфекции HBV, протекающей в скрытой форме, не позволяет разработать рекомендации по диагностике и ведению таких пациентов. Не исключено, что наличие коинфекции другими, даже не гепатотропными, вирусами также может отражаться не только на клинических проявлениях заболевания, но и на патогенетических механизмах развития патологии.

Целью исследования было с помощью современных молекулярно-биологических и морфологических методов определить частоту встречаемости скрытой формы хронического гепатита В среди HBsAg-негативных пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии и дать ее клиничко-морфологическую характеристику.

Материал и методы исследования

Обследовано 168 пациентов с *хроническими заболеваниями печени* (ХЗП) — 94 мужчины и 74 женщины в возрасте от 16 до 82 лет. Из 60 больных с наличием антител HBsAg были отобраны 35 человек, не имевших HBsAg и ДНК HBV в сыворотке крови, которым проведена тонкоигольная чрескожная биопсия печени. Забор крови и биоптатов печени осуществлялся при подписании пациентами информированного согласия.

В сыворотке крови HBsAg определяли тест-системой с чувствительностью 0,01 нг HBsAg на 1 мл исследуемого образца (ДС ИФА HBsAg 0,01 производства НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород). Для определения анти-HBc применяли тест-систему ДС АНТИ-HBc того же производителя. Детекция ДНК HBV в сыворотках крови и биоптатах печени проводилась методом двухступенчатой ПЦР с праймерами, перекрывающими *core*, *S* и *P* регионы молекулы ДНК этого вируса, предложенными А.А. Basuni и W.L. Carman [5].

Биопсийный материал с соответствующей подготовкой был использован для проведения патогистологического, иммуногистохимического, электронно-микроскопического и ПЦР-исследования. Часть биоптата (2 мм) в течение 3 мин с момента проведения биопсии замораживали при температуре -20°C на период до 1 нед и в последующем транспортировали с соблюдением режима охлаждения и глубоким замораживанием при температуре -80°C на срок до 1 мес. Другую часть биоптата помещали в 4% раствор параформальдегида в буфере Хенкса и после фиксации и обезвоживания заключали в смесь эпоксидных смол эпон—аралдит. Затем приготовленные ультратонкие срезы после контрастирования уранил-ацетатом и цитратом свинца изучали в электронном микроскопе JEM-100C («Jeol», Япония). Для иммуногистохимического выявления HBsAg,

HBsAg и белка HCV использовали моноклональные антитела и современные системы визуализации фирмы «Novocastra» на парафиновых срезах по протоколам паспортов к антителам.

Результаты исследования и их обсуждение

Для обнаружения скрытой HBV-инфекции был предложен алгоритм, состоящий из двух этапов исследования — серологического и тканевого [2, 3]. Первый этап начинался с определения HBsAg в сыворотке крови и в дальнейшем касался проведения ИФА и ПЦР всех образцов сывороток HBsAg-негативных пациентов с ХЗП.

I. Серологические этапы выявления скрытой HBV-инфекции

1. Первичное исследование на HBsAg (ИФА)
 - чувствительность 0,01 нг/мл:
 - HBsAg (+) → HBV-инфекция
 - HBsAg (–) → отсутствие HBV
2. Исследование на anti-HBc:
 - anti-HBc (–) → отсутствие HBV
 - anti-HBc (+) → предварительный диагноз «HBV-инфекция»
3. Исследование на ДНК HBV в сыворотке крови (ПЦР) — чувствительность 150 копий/мл и менее:
 - ДНК HBV (+) → диагноз HBV-инфекция
 - ДНК HBV (–) → ? а) перенесенный ГВ;
 - б) ложноположительный результат анти-HBc

II. Тканевые этапы выявления скрытой HBV-инфекции

Предполагаются обязательная биопсия печени и проведение патогистологического исследования активности и стадии заболевания.

Специальные методы исследования ткани печени применяют в зависимости от возможностей и оснащенности лечебного учреждения:

- гистологическая окраска орсеином на HBsAg по Shikata;
- иммуногистохимическое обнаружение HBsAg;
- ПЦР для определения ДНК HBV в ткани печени;
- электронно-микроскопическое изучение биоптата печени для выявления вирионов, их видовой принадлежности к HBV (иммуноцитохимия HBsAg) и специфических для HBV-инфекции изменений.

Положительный результат любого из специальных методов служит основанием для окончательного диагноза «HBV-инфекция» (если инфекционность вирионов доказана) либо «скрытая форма ХГВ».

Среди 168 обследованных пациентов антитела к HBc были найдены у 60 (35,7%). При этом ни у одного из них в сыворотке крови не выявлена

ДНК HBV. Из этих 60 больных были исключены лица с установленным диагнозом гепатита В (HBsAg+) и отобраны 35 человек без HBsAg с диагнозами: ХГС ($n=12$), *хронический алкогольный гепатит* (ХАГ, $n=9$), *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ, $n=4$), смешанный гепатит (НАСГ у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, $n=2$) и хронический гепатит неустановленной этиологии ($n=6$). У одного больного было подозрение на скрытый гепатит В и у одного диагностирована моноинфекция TTV.

У большинства больных исследуемой группы клинический диагноз предполагал наличие внутриклеточной липидной инфильтрации в ткани печени. Однако лишь у 4 из 35 пациентов была обнаружена умеренная крупнокапельная инфильтрация триглицеридами, а у 4 — слабовыраженная мелкокапельная ее форма. То есть у многих отсутствовал один из основных патогномоничных признаков алкогольного или неалкогольного стеатогепатита, а клинический диагноз, по-видимому, ставился на основании анамнестических сведений. Из 9 случаев ХАГ лишь в 2 было подтверждено наличие алкогольного компонента в ткани печени, тогда как неалкогольный стеатоз подтвердился в 3 из 6 случаев. У одного пациента с ХАГ наряду с HBV-инфекцией иммуногистохимически был обнаружен и подтвержден хронический гепатит С.

С целью выявления скрытой HBV-инфекции проведено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала с положительным и отрицательным контролем. При иммуногистохимическом изучении с моноклональными антителами к HBsAg и HBcAg во всех биопсийных материалах

обнаружена положительная реакция на HBs-антиген. Вместе с тем реакция на ко́ровый антиген (HBcAg) в основном у больных с моноинфекцией HBV была слабовыраженной, что свидетельствовало о низкой репликативной активности и хроническом неактивном течении заболевания (рис. 1 А, Б).

При электронно-микроскопическом изучении биопсийного материала у всех больных установлено наличие вирионов HBV в цитоплазме гепатоцитов (рис. 2 А). Вирусные частицы представляют собой сферические образования умеренной электронной плотности, с фестончатыми краями и слабовыраженным гликокаликсом. Средний диаметр вирионов составил $49,281 \pm 2,637$ nm, что несколько больше, чем при негативном контрастировании (42 nm) уранилацетатом или фосфоровольфрамовой кислотой, которые перекрывают фестончатый край и гликокаликс вирионов.

Вид вирионов в цитоплазме гепатоцитов напоминает «эффект рассыпанного гороха», причем вирионы между собой не соприкасаются. Принадлежность этих вирионов к HBV подтверждается электронно-микроскопической иммуноцитохимией с моноклональными антителами к HBsAg и использованием комплекса Protein A — Colloidal Gold для визуализации реакции антиген-антитело (рис. 2 Б). Сам факт наличия вирионов не только подтверждает результаты иммуноцитохимической верификации скрытой HBV-инфекции, но и доказывает вирусную природу заболеваний, а также опровергает первоначальный клинический диагноз.

В фазу накопления цитоплазма большинства гепатоцитов плотно заполнена HBV-вирионами.

Отмечаются активация лизосомального аппарата и активный фагоцитоз вирусов. В результате образуется множество резидуальных тел, содержащих липофусцин и миелоноподобные ламеллы. В цитоплазме и в матриксе митохондрий часто наблюдаются паракристаллические белковые образования.

Большинство митохондрий имеют деэнергизованный вид с значительным количеством крист и матриксом средней плотности. Однако среди них встречаются очень крупные, вытянутые в длину органеллы с необычно большим количеством продольно расположенных крист и просветленным матриксом. Столь необычная гипертрофия внутренней мембраны без соответствующего усиления функции может быть результатом мутации митохон-

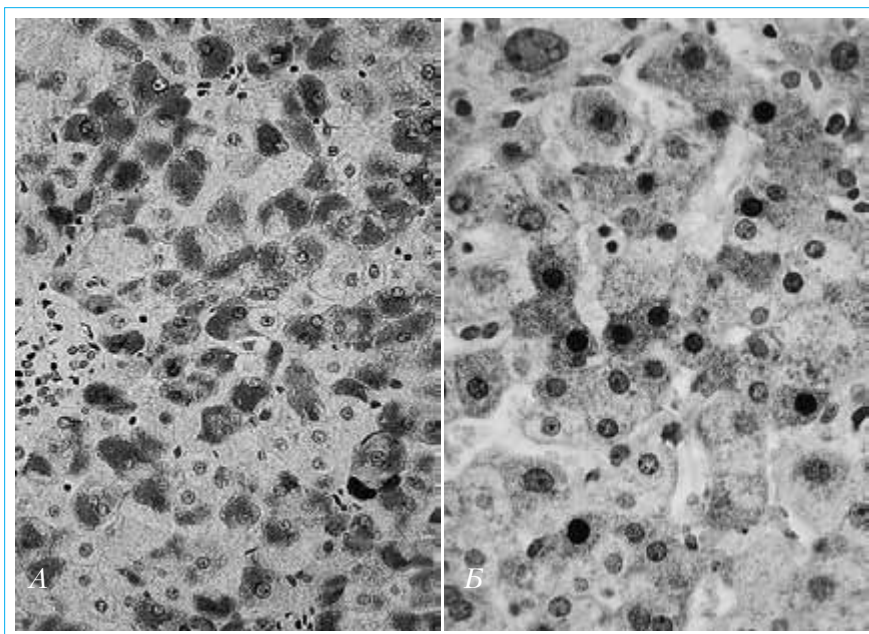


Рис. 1. Данные иммуногистохимии печени больного при хронической моноинфекции HBV: А — HBsAg в гепатоцитах в фазе накопления, $\times 200$; Б — небольшое количество HBcAg при гепатите минимальной активности и слабой репликации вируса, $\times 400$

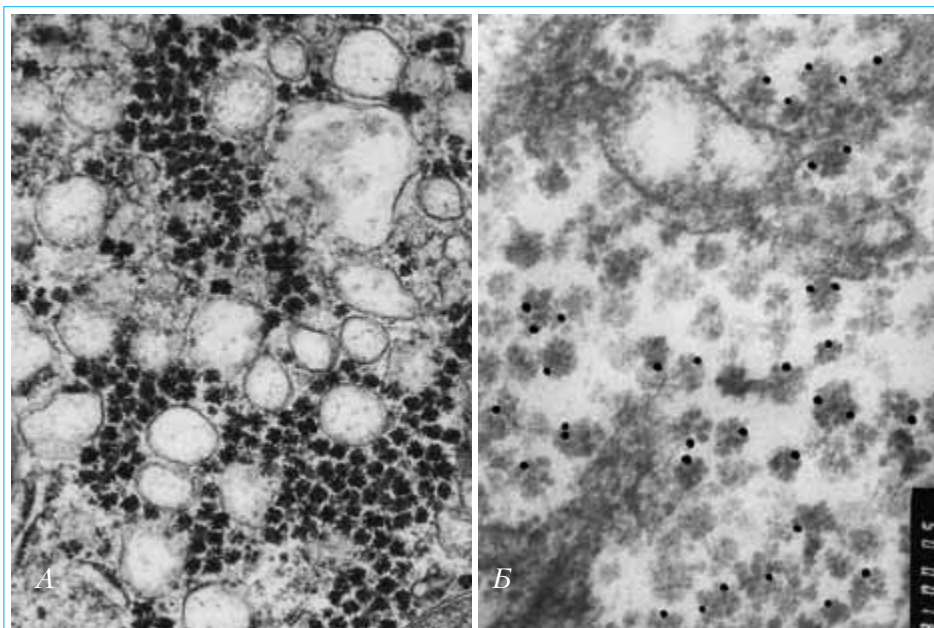


Рис. 2. А — множественные HBV-вирионы в цитоплазме гепатоцита у больной скрытым гепатитом В, $\times 20\,000$; Б — продукт иммуногистохимической реакции с моноклональными антителами к HBsAg и комплексом Protein A — Colloidal Gold 15 nm на вирионах. Препарат не контрастирован, $\times 50\,000$

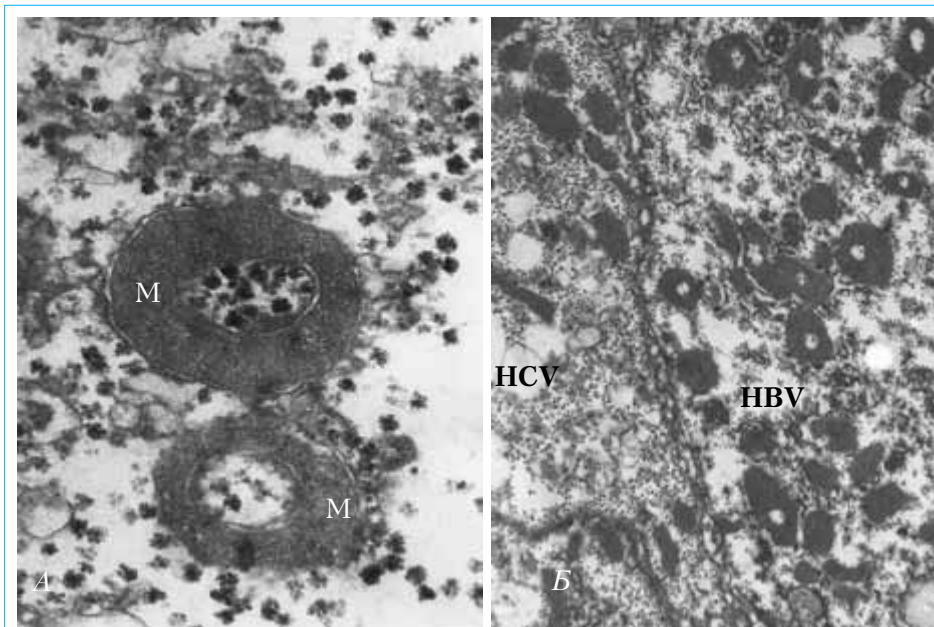


Рис. 3. Специфические для хронического гепатита В торообразные митохондрии: А — тонкая структура митохондрий (объяснения в тексте), $\times 30\,000$; Б — множественные торообразные митохондрии в цитоплазме гепатоцита с В-вирионами и их отсутствие в гепатоците с С-вирионами при микстинфекции HBV и HCV. М — митохондрии, $\times 6000$

дриальной ДНК (вследствие экспансии нуклеотидов вирусной ДНК) и синтеза измененных структурных белков. Перечисленные изменения неспецифичны, поскольку встречаются и при других вирусных гепатитах.

Вместе с тем при моноинфекции вирусом гепатита В нами были обнаружены кольцевид-

ные (торообразные) митохондрии с матриксом умеренной плотности (рис. 3 А, Б) и большой протяженностью внутренней мембраны, которые не наблюдались при других гепатитах вирусной природы. Подобные изменения митохондрий наряду с наличием HBV-вирионов являются, на наш взгляд, единственными специфическими признаками хронического течения вирусного гепатита.

Изменения биохимических показателей воспаления у обследованных пациентов варьировали в столь широких пределах, что определение дополнительных маркёров перенесенной HBV-инфекции для оценки течения ХЗП не представлялось возможным. Тем не менее следует отметить, что активность АлАТ и АсАТ при коинфекции HBV с HCV была существенно выше, чем при моноинфекции вирусом гепатита В. При коинфекции уровень АлАТ варьировал в диапазоне 39–406 МЕ/л (средний — $120,8 \pm 26,7$), а АсАТ 25–139 МЕ/л (средний — $88,4 \pm 12,8$), тогда как при моноинфекции вирусом гепатита В эти показатели в среднем составили $49,6 \pm 6,3$ и $57,1 \pm 7,5$ МЕ/л.

Изученные нами случаи скрытой HBV-моноинфекции характеризовались минимальными клинико-биохимическими и морфологически-

ми изменениями, а также низким уровнем вирусемии и отсутствием в структуре HBsAg аминокислотных замен, способных повлиять на эффективность его детекции в ИФА. Присутствие только стабильно выявляемых антител IgG к HBcAg обычно рассматривается как свидетельство перенесенной инфекции с элиминацией вируса и ремиссией

заболевания. У всех пациентов с антителами к HBsAg было установлено наличие вируса гепатита В в ткани печени, включая и всех больных ХГС.

Ранее в 1999 г. I. Cacciola и соавт. [6] было проведено сравнение распространенности скрытой HBV-инфекции среди больных ХГС. С этой целью обследовано 200 HBsAg-негативных пациентов с HCV-инфекцией, при этом у 100 из них в сыворотке крови найдены anti-HBc, у остальных отсутствовали какие-либо серологические маркеры HBV-инфекции. Однако ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови была обнаружена не только у 46 больных с anti-HBc (46%), но и у 20 пациентов без anti-HBc (20%). При этом следует учитывать, что в то время методики верификации антигенов и антител были существенно менее эффективны.

В наших исследованиях повторно определялись anti-HBc с целью исключения ложноположительных результатов. На этом основании можно утверждать, что присутствие anti-HBc в сыворотке крови свидетельствует не о перенесенной HBV-инфекции, а о наличии В-вирионов в ткани печени и что anti-HBc может служить эффективным, хотя и «суррогатным» маркером HBV-инфекции.

Анализ публикаций отечественных и зарубежных исследователей показывает, что частота выявления скрытого гепатита В увеличивается с повышением чувствительности методов детекции ДНК вируса гепатита В и снижается при повышении чувствительности тест-систем для HBsAg. Отсутствие детектируемого уровня ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови не является фактом, исключающим наличие скрытой инфекции. Даже в таких случаях вирус может находиться в ткани печени. В основе этого явления лежит сам механизм репликации указанного вируса: в ядре инфицированного гепатоцита может содержаться достаточное количество копий кольцевой ковалентно замкнутой ДНК — стабильной матрицы для транскрипции вирусных белков и репликации вирионов [12].

Отсутствие HBsAg в крови может объясняться рядом причин, которые могут действовать одновременно: влиянием провоспалительных цитокинов на вирусную транскрипцию, вызывающих снижение уровня репликации и экспрессии HBsAg и ДНК HBV; формированием иммунных комплексов между HBsAg и anti-HBs, не определяемых современными методами; появлением мутаций в «а»-детерминанте S-гена, приводящих к аминокислотным заменам в главной гидрофильной петле HBsAg и невозможности обнаружения HBsAg с помощью используемых на настоящий момент методов его детекции, а также коинфекцией вирусами гепатита D, HCV, HIV, приводящей к снижению уровня репликации вируса гепатита В и синтеза HBsAg.

По нашему мнению, последняя причина может быть особо значимой, поскольку частота встреча-

емости хронических вирусных гепатитов с коинфекцией различными гепатотропными вирусами в последнее время существенно возросла. Даже в проведенных нами исследованиях все больные ХГС, а также больной гепатитом, вызванным TTV, были коинфицированы вирусом гепатита В.

К наиболее частым коинфекциям, распространенность которых приближается к 100% не только у человека, но и у большинства млекопитающих, следует отнести Anelloviruses [14]. Вирусы этой группы проявляют свойства как парентеральных, так и энтеральных и могут передаваться всеми способами за исключением аэрозольно-капельного. Поскольку они имеют многочисленные генотипы, каждый из которых характеризуется тропизмом к определенным тканям и органам, в организме человека может сосуществовать несколько генотипов TTV и *TT-like mini virus* (TTMV) и не все из них имеют отношение к патологии печени.

В наших исследованиях в среднем у 8 из 10 пациентов с ХЗП TTMV обнаруживался в лимфоцитах, нейтрофилах и тромбоцитах крови синусов печени, т. е. был лимфотропен. Однако в последнее время нам удалось обнаружить у 6 больных гепатитом В (у 2 из них он был в скрытой форме) множество вирионов TTMV, расположенных в ядрах гепатоцитов (рис. 4), что доказывает их гепатотропность. При этом ультраструктура таких гепатоцитов существенно отличалась от характерной для HBV-моноинфекции. Особенно это касалось митохондрий, которые теряли присущий им вид: они несколько увеличивались в размерах, матрикс просветлялся, а количество крист уменьшалось (см. рис. 4). Специфичная для гепатита В тороидальная форма митохондрий в этих гепатоцитах не встречалась. Иными словами наблюдается вполне определенное влияние коинфекта (TTMV) на структуру гепатоцита, несмотря на присутствие в цитоплазме основного патогена (HBV).

Инфекция TTMV, как и скрытая HBV-инфекция, представляет серьезную проблему для трансфузиологии не вследствие малого размера вируса (20–22 nm), а в силу его лимфотропности и персистенции в переливаемых лимфоидных элементах крови (лимфоцитах, нейтрофилах, тромбоцитах). Помимо этого в литературе обсуждаются онкогенные свойства TTMV [9, 13]. Не исключено, что виновниками онкогенеза при хронических вирусных гепатитах являются не сами гепатотропные вирусы В и С, а представители семейства Anelloviridae (предположение, требующее дальнейшего изучения).

Таким образом, включение в обследование пациентов определения anti-HBc в сыворотке крови меняет представление об этиологии ХЗП. Нами было установлено, что встречаемость скрытой формы гепатита В среди больных с ХЗП в гастроэнтерологическом отделении чрезвычайно

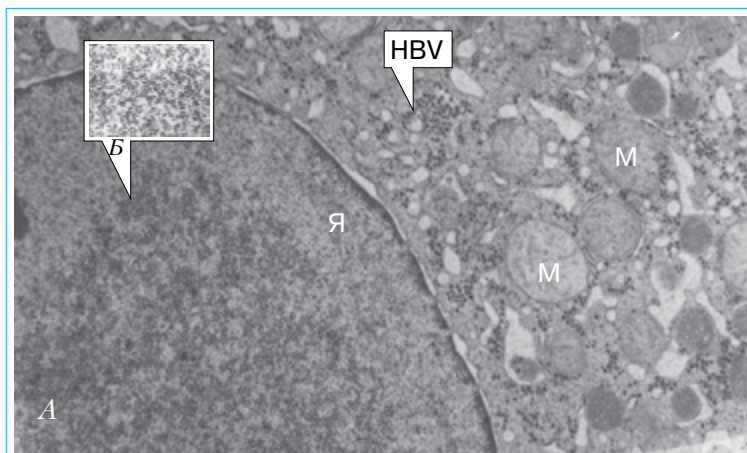


Рис. 4. А — вирионы ТТМВ в ядре и вирионы HBV в цитоплазме гепатоцита у больной скрытым гепатитом В (М — митохондрии, Я — ядро, $\times 10\,000$ — объяснения в тексте); Б — вирионы ТТМВ при увеличении $\times 30\,000$

высока и составляет не менее 20%, что согласуется с данными литературы. Так, в исследовании, недавно проведенном в Италии, скрытая HBV-инфекция обнаруживалась у 16,3% из 98 пациентов без каких-либо клинических или биохимических признаков заболевания печени [15]. I. Castillo и соавт. [8] провели определение ДНК HBV и РНК HCV в ткани печени у 76 серонегативных по HBsAg пациентов со стабильным повышением активности АлАТ, наблюдавшихся в течение 2 лет. В указанной группе у 22% больных была выявлена скрытая HBV-инфекция, у 46% — HCV-инфекция, у 32% — скрытая коинфекция обоими вирусами (т. е. у 54% пациентов в ткани

печени найдены ДНК HBV и РНК HCV).

На основании полученных результатов можно заключить, что «скрытый гепатит» — одна из форм хронической HBV-инфекции, трудность установления которой во многом преувеличена и обусловлена прежде всего недостатками диагностических стандартов, а также методическим оснащением муниципальных лечебных учреждений.

Выводы

1. Встречаемость скрытой формы гепатита В среди пациентов с хроническими заболеваниями печени в гастроэнтерологическом отделении чрезвычайно высока и составляет не менее 20%. Количество скрытых форм ХГВ увеличивается при коинфекции с другими гепатотропными вирусами.

2. В обследование пациентов с ХЗП неуточненной этиологии, а также больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом с выраженными признаками фиброза необходимо включать диагностический поиск скрытой HBV-инфекции.

3. Установлено, что присутствие anti-HBc в сыворотке крови свидетельствует не о перенесенной HBV-инфекции, а о наличии В-вирионов в ткани печени. Выявление антител HBc в сыворотке крови согласно международным рекомендациям может служить эффективным, хотя и «суррогатным» маркером HBV-инфекции.

Список литературы

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации 2009: Аналитический обзор / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.Б. Жебруна. — СПб: НИЭМ им. Пастера, 2009. — С. 17–41.
1. Viral hepatitis in Russian Federation 2009: State-of-the-art review / ed.: G.G. Onishchenko, A.B. Zhebruna. — SPb: Pasteur R&D institute of epidemiology and microbiology, 2009. — P. 17–41.
2. Гордейчук И.В. Выявление и клинко-морфологическая характеристика скрытой ВГВ-инфекции среди HBsAg-негативных пациентов с хроническими заболеваниями печени // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2010. — № 17. — С. 42–49.
2. Gordeychuk I.V. Diagnostics, clinical and morphological characteristic of the obscure HBV-infection among HBsAg-negative patients with chronic liver diseases // DJIP. — 2010. — N 17. — P. 42–49.
3. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Кюрегян К.К. и др. Латентная HBV-инфекция и алгоритм ее выявления у пациентов с хроническими заболеваниями печени // В мире вирусных гепатитов. — 2011. — № 1. — С. 19–26.
3. Morozov I.A., Il'chenko L.Y., Kyuregyan K.K. et al. The latent HBV-infection and algorithm of its diagnostics in patients with chronic liver diseases // In the world of viral hepatitis. — 2011. — N 1. — P. 19–26.
4. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2003. — С. 22–27.
4. Shakhgildyan I.V., Mikhaylov M.I., Onischenko G.G. Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnostics, prophylaxis). — M.: federal state educational institution «All-Russia educational scientific methodological center of Ministry of Health and Social Development», 2003. — P. 22–27.
5. Basuni A.A., Carman W.L. HBV vaccine-escape i variants // Methods Mol. Med. — 2004. — Vol. 95. — P. 115–124.
6. Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease // NEJM. — 1999. — Vol. 341. — P. 22–26.
7. Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus // J. Viral Hepatol. — 1997. — Vol. 4. — P. 11–20.
8. Castillo I., Rodriguez-Icigo E., Lypetz-Alcorocho J. et al. Comparative study on the clinical and virological characteristics among patients with single occult hepatitis B virus (HBV), single occult hepatitis C virus (HCV) and occult HBV and HCV dual infection // J. Med. Virol. — 2007. — Vol. 3. — P. 236–241.
9. Hausen H., de Villiers E.M. Virus target cell conditioning model to explain some epidemiologic characteristics of

- childhood leukemias and lymphomas // *Int. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 115. — P. 1–5.
10. *Hollinger F.B.* Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult // *Transfusion.* — 2008. — Vol. 48. — P. 1001–1026.
 11. *Hollinger F.B., Sood G.* Occult hepatitis B virus infection: a covert operation // *J. Viral. Hepat.* — 2010. — Vol. 17. — P. 1–15.
 12. *Jeantet D., Chemin I., Mandrand B.* et al. Cloning and expression of surface antigens from occult chronic hepatitis B virus infections and their recognition by commercial detection assays // *J. Med. Virol.* — 2004. — Vol. 73. — P. 508–515.
 13. *Moriyama M., Matsumura H., Shimizu T.* et al. Histopathologic impact of TT virus infection on the liver of type C chronic hepatitis and liver cirrhosis in Japan // *J. Med. Virol.* — 2001. — Vol. 64. — P. 74–81.
 14. *Ninomiya M., Takahashi M., Nishizawa T.* et al. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of the three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — Vol. 46. — P. 507–514.
 15. *Raimondo G., Navarra G., Mondello S.* et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease // *J. Hepatol.* — 2008. — Vol. 48. — P. 743–746.

УДК 616.35-031.64-002-022.1-07

Гангрена Фурнье и анаэробный парапроктит — разные клинические формы одного патологического процесса?

М.А. Егоркин

Отдел хирургии неотложной колопроктологии ФГУ «ГНЦК Росмедтехнологии», Москва
Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва

Fournier's disease and anaerobic paraproctitis — different clinical forms of same pathological process?

M.A.Yegorkin

Department of surgery of urgent coloproctology Federal state institution «State scientific center of coloproctology Rosmedtekhologii», Moscow
O.M. Filatov Moscow city hospital N15, Moscow

Цель обзора. Провести анализ данных литературы о необходимости выработки единого подхода к диагностике и лечению больных с гангреной Фурнье (ГФ) и анаэробным парапроктитом (АП).

Основные положения. Высокие летальность и частота осложнений при этих заболеваниях обусловлены быстрой генерализацией процесса, развитием септических состояний и полиорганной недостаточности. Основой лечения является экстренное хирургическое вмешательство в комбинации с применением антибактериальных и дезинтоксикационных средств.

Проанализированы современные принципы выбора антибиотиков и проведения хирургических вмешательств, использования дополнительных методов лечения в послеоперационном периоде.

При ГФ и АП радикальная ликвидация гнойного очага в оптимальные сроки (3–6 сут от начала процесса), последующая комплексная антибактериальная и дезинтоксикационная терапия приводят к регрессии воспалительных проявлений и выздоровлению большинства пациентов.

Заключение. Предложено термин «гангрена Фурнье» применять только к инфекции, первоначально поражающей гениталии, отделив от анаэробного парапроктита, поскольку широкое употре-

The aim of review. To carry out analysis of literature data on necessity of the uniform approach to diagnostics and treatment of patients with *Fournier's disease* (FD) and *anaerobic paraproctitis* (AP).

Original positions. High mortality and morbidity at these diseases is caused by rapid generalization of process, development of septic states and multiorgan failure. A basis of treatment is the urgent surgical intervention in combination to application of antibacterial and detoxication agents.

Modern principles of antibiotic selection and carryings out of surgical interventions, application of additional methods of treatment in postoperative period are analyzed.

At FD and AP radical elimination of suppurative focus in optimal terms (3–6 days after disease onset), subsequent complex antibacterial and detoxication therapy result in regression of signs of inflammation and convalescence of the majority of patients.

Conclusion. It is proposed to apply the «Fournier's disease» term only to infection originating from genitalia, differentiating that from anaerobic paraproctitis, because extensive use of this term complicates analysis of prevalence.

Key words: Fournier's disease, anaerobic paraproctitis, surgical treatment, antibacterial and detoxication therapy.

Егоркин Михаил Александрович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела неотложной колопроктологии. Контактная информация: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23, ГКБ № 15
Yegorkin Mikhail A. — MD, research associate of department of urgent coloproctology.
Contact information: 111539, Moscow, Veshnyakovskaya street, 23, Moscow city clinical hospital N 15

бление термина затрудняет анализ распространенности этой патологии.

Ключевые слова: гангрена Фурнье, анаэробный парапроктит, хирургическое лечение, антибактериальная и дезинтоксикационная терапия.

Несмотря на существование в настоящее время антибиотиков новых поколений и антибактериальных препаратов, применяемых для лечения гнойных заболеваний мягких тканей, летальность при тяжелых формах *гангрены Фурнье* (ГФ) остается намного выше (от 30 до 80%), чем уровень аналогичного показателя (от 26,7 до 40%) доантибиотикового периода [4, 39]. В специальной литературе отсутствуют точные сведения о частоте ГФ.

Следует отметить, что в зарубежных публикациях в рамках гангрены Фурнье рассматривают и *анаэробный парапроктит* (АП) [18, 47]. Большинство авторов приводят описание лишь единичных наблюдений и, не обладая достаточным материалом, не обобщают данные современной тактики лечения заболевания, при этом высказываются подчас противоречивые мнения об этиологии, патогенезе и лечении ГФ.

В России, как и во многих странах мира, гангрена Фурнье относится к заболеваниям «урологического профиля». Информация об особенностях ее течения и терапии включена в курс повышения квалификации урологов, но отсутствует в аналогичных курсах для хирургов [1–4]. Однако чаще всего пациенты поступают именно в хирургические отделения, что ввиду отсутствия у хирургов адекватной информации по данной теме также может служить причиной высокой смертности больных. Прогноз заболевания серьезный, летальность составляет от 30 до 70% [20].

Таким образом, актуальность исследований, направленных на повышение эффективности диагностики и лечения ГФ и АП, определяется тем, что эти заболевания относятся к числу жизнеугрожающих. Между тем сегодня отсутствуют как единое понимание проблемы, так и обоснованные рекомендации по оперативному и медикаментозному лечению таких больных, в первую очередь по антибактериальной терапии [10].

Цель работы состояла в сравнительном анализе современных представлений о гангрене Фурнье и остром анаэробном парапроктите.

Терминология

В литературе ГФ описывается под различными названиями: «первичная гангрена мошонки», «самопроизвольная гангрена мошонки и полового члена», «спонтанная гангрена мошонки», «эпифасциальная

гангрена и субфасциальная флегмона половых органов», «гангренозная рожа мошонки», «анаэробная и газовая флегмона мошонки», «идиопатическая гангрена мошонки», «молниеносная гангрена мошонки», «острый некроз тканей мошонки и полового члена», «гангрена Фурнье», «синдром Фурнье», «болезнь Фурнье» и т. д. [4, 18, 33, 42].

С позиций сегодняшнего дня ГФ представляет собой специфическую форму некротизирующего фасциита. Это острая некротизирующая инфекция, поражающая подкожную жировую клетчатку наружных половых органов и перианальной области [43]. Выделяют случаи ГФ, являющиеся осложнением ишиоректального парапроктита [19].

Анализ данных литературы и клинические наблюдения позволяют считать, что ГФ встречается не столь редко, как диагностируется. К настоящему времени опубликовано более 1000 наблюдений.

Острый парапроктит (ОП) является самым частым заболеванием в практике неотложной хирургической проктологии [1, 2], при этом анаэробные формы заболевания встречаются всего в 3–5% случаев. При анализе сообщений об ОП многие авторы обычно не включают в рамки исследований анаэробный парапроктит, подчеркивая чрезвычайную сложность его диагностики и лечения.

Нам представляется, что неточность сведений о частоте ГФ объясняется недостаточной осведомленностью хирургов об этом заболевании, поскольку не исключается, что далеко не всякое поражение мошонки подобного характера трактуется как ГФ. В то же время нередко острый ОП не считают вариантом развития ГФ.

Этиопатогенез заболеваний

В качестве возбудителей ГФ рассматриваются стрептококки, стафилококки, фузобактерии, спирохеты и другие ассоциации анаэробных и аэробных бактерий [23, 28, 44]. При проведении ретроспективного анализа 35 случаев заболевания в 2006 г. было выявлено, что достаточно частым этиологическим фактором является и *Escherichia coli* (выделена в 43% наблюдений). Тот же источник сообщает о случаях гангрены Фурнье, вызванной метициллинорезистентным *Staphylococcus aureus* у пациентов со спинальной травмой. Входными воротами при этом были повреждения кожи на фоне длительно существовавшего мочевого катетера [48].

Большинство исследователей полагают, что полимикробная этиология служит основой для синергидного взаимодействия ферментов и токсинов, а также быстрого распространения инфекции в тканях [15, 28, 44]. Например, один микроорганизм может продуцировать ферменты, повышающие коагуляцию в сосудах. Тромбоз последних снижает локальный кровоток и оксигенацию тканей. В результате тканевой гипоксии другие микроорганизмы (факультативные анаэробы) начинают активно размножаться и продуцировать лецитиназу, коллагеназу и иные факторы патогенности. Эти ферменты, как известно, позволяют микроорганизмам быстро преодолевать межтканевые барьеры, в том числе проникать через фасции. Распространение бактерий по межфасциальным пространствам приводит к быстрому прогрессированию заболевания, вплоть до распространения инфекции на переднюю брюшную стенку до подмышечных впадин и на внутреннюю поверхность бедер [26, 27, 33].

При АП анаэробы редко становятся лидером микробных ассоциаций с самого начала заболевания и не определяют характер и динамику воспалительного процесса [1, 42]. Септицемия, наблюдаемая при АП и ГФ, обусловлена, как правило, стрептококками [11, 12].

Согласно данным современной литературы, анаэробная направленность процесса обусловлена высокой дозой и вирулентностью инфицирующего агента на фоне снижения иммунологической резистентности организма [5].

Нередко гангрену Фурнье рассматривают как осложнение травм, диабета, ишиоректального парапроктита, инфицированных ран области гениталий [4, 14, 18, 37]. Несмотря на то, что первоначально заболевание описывалось как идиопатическое, причину гангрены Фурнье можно установить в 95% случаев. Чаще всего некротизирующий процесс является следствием инфицирования:

- аноректальной зоны (парапроктит, криптит, онкологические заболевания, осложненные воспалительными процессами) [13];

- урогенитального тракта (повреждения уретры, в том числе ятрогенные, при устранении стриктуры, инфекции бульбоуретральных желез, мочевыводящих путей);

- кожи (нагноения после хирургических вмешательств, осложнения травм, язв, пирсинга половых органов) [19].

ГФ может развиваться также на фоне острого лейкоза, системной красной волчанки и других коллагенозов, болезни Крона, ВИЧ-инфекции, осложнений геморроидэктомии, при инородных телах [11, 13, 21].

Ряд сопутствующих заболеваний являются предрасполагающими факторами для развития гангрены Фурнье: сахарный диабет, ожирение, цирроз печени, злокачественная опухоль, алко-

голизм, наркомания, прием глюкокортикоидов, состояние после химиотерапии, алиментарная недостаточность [25]. Возможны случаи заболевания у «инъекционных» наркоманов, которые используют для введения наркотических средств вены полового члена и кавернозные тела.

Определяющую роль в развитии ГФ играют позднее обращение за медицинской помощью и анатомо-морфологические особенности организма больного [40].

Клиническая картина

ГФ и АП обычно развиваются в несколько фаз. Т.Д. Датуашвили и А.Я. Пилипенко в клиническом течении ГФ выделяют три стадии: 1) стадию локального некроза (процесс ограничен поражением участка мошонки); 2) стадию распространенного некроза (в процесс вовлечены половой член, промежность, область лобка); 3) флегмонозную стадию (развитие флегмоны клетчатки таза и забрюшинного пространства) [3]. Г.А. Измаилов и С.Г. Измаилов по выраженности клинических проявлений различают молниеносные, быстро и медленно прогрессирующие формы заболевания, по характеру местных изменений — поражение с преобладанием некроза, воспаления или образования газа [4].

Продромальный период характеризуется лихорадкой и слабостью без видимых местных симптомов, длительность стадии 2–7 дней. Затем появляются отек, интенсивная боль, прогрессирующая эритема кожи в области гениталий, крепитация. В последующем в этой зоне развивается гангрена части мягких тканей, появляется гнойное отделяемое. Быстро прогрессирующая гангрена сопровождается симптомами тяжелой интоксикации. Длительность заболевания 5–8 дней. С окончанием процесса отторжения тканей наблюдаются репаративные явления с грануляцией и краевой эпителизацией, после чего на месте отторгнувшихся тканей остаются рубцы, отмечается деформация полового органа. В целом такое развитие событий является, скорее, исключением из правила [40].

Типичный пациент с гангреной Фурнье — пожилой мужчина 60–70 лет, страдающий тяжелой сопутствующей патологией. Женщины болеют значительно реже.

Системные проявления ГФ и АП имеют значительную вариабельность от легкой слабости до септического шока. Выявлена корреляция выраженности полиорганных нарушений при этих заболеваниях с объемом тканей, вовлеченных в некротический процесс. Распространенные некрозы кожи, подкожной клетчатки, затем мышц обуславливают развитие синдрома системного воспалительного ответа, часто приводящего без адекватной терапии к летальному исходу. В качестве местных симптомов отмечают изъязвление в обла-

сти головки, препуциума, кожи полового члена или мошонки. В течение нескольких часов кожа сильно краснеет, быстро наступает некроз тканей. По результатам лабораторных анализов — выраженный лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов, анемия, лимфопения [4, 10, 42].

Диагностика

Диагноз может быть поставлен несвоевременно из-за ряда объективных и субъективных причин: отсутствие обследования половых органов, выраженное ожирение, сокрытие пациентом жалоб на боли в гениталиях.

На ранних стадиях при клиническом обследовании могут обнаруживаться отек и гиперемия полового члена и мошонки, дизурия. С появлением классических признаков заболевания, прогрессирующего некроза, лихорадки диагностика не представляет трудностей. По мере прогрессирования процесса в поверхностных отделах кожи может определяться крепитация вдоль по ходу фасции Коллиса до брюшной стенки. Часто заболевание сопровождается резким неприятным запахом, который, вероятно, связан с наличием анаэробной инфекции [26].

Рентгенография пораженной области может показать наличие газа в глубине мягких тканей, что служит абсолютным показанием к оперативному вмешательству. Возможно выявление инородного тела, спровоцировавшего развитие болезни [32, 33, 42].

УЗИ применяется для обнаружения скоплений газа и жидкости в глубоких, недоступных пальпации тканях, а также помогает оценить кровоток и состояние яичек. Это представляется важным моментом, так как уже на ранних стадиях, до гангрены, позволяет провести дифференциальную диагностику [24, 46].

При ГФ в отличие от ряда урологических заболеваний собственно яички никогда не поражаются патологическим процессом, что обусловлено особенностями анатомии их оболочек и кровоснабжения. Дифференциальную диагностику на ранних стадиях необходимо проводить с фagedенизацией при сифилисе и мягком шанкре, гангренозным баланитом, у женщин — с гангренозным диабетическим вульвитом, некоторыми язвенными и гангренозными формами пахового лимфогранулематоза и острыми язвами вульвы [44].

Компьютерная и магнитно-резонансная томография способны выявить даже самые малые образования газа в глубине тканей [32, 49].

При гистологическом исследовании типичными считаются следующие находки: некроз поверхностной и глубокой фасций, фибриноидная коагуляция в просвете сосудов, полиморфно-клеточная инфильтрация тканей, некротический детрит и бактерии в тканях. Патогномичным можно считать

тромбоз сосудов, питающих ткани данной локализации. Следует отметить, что часто при значительных гистологических изменениях глубоких тканей кожа длительное время остается интактной [37].

Прогноз

По мнению ученых, все проведенные на сегодня зарубежные клинические исследования ГФ являются ретроспективными, поэтому трудно дать достоверный прогноз и судить об исходах заболевания. В 600 случаях, найденных в базе данных Medline, летальность составила 16,5%, тогда как в отдельных сериях наблюдений из того же источника она варьировала от 4 до 54%.

Н. Jeong и соавт., А.Т. Sorogon и соавт. предпринимали попытки выявить факторы, определяющие выживаемость пациентов, предложив индекс тяжести заболевания (FGSI — Fournier's Gangrene Severity Index). Авторами установлено, что при ГФ такие показатели, как степень некроза, метаболические параметры, предрасполагающие факторы риска, не могут служить в качестве критериев, позволяющих прогнозировать исход гангрены и выживаемость больных [17, 27]. Различия между группами умерших и выживших пациентов оказались статистически недостоверными. Следовательно, шкала FGSI не отражает тяжесть болезни и не предсказывает выживаемость. В то же время в другом исследовании с ретроспективным анализом 70 случаев прогноз исхода заболевания, по данным FGSI, оказался достоверным [21].

Лечение

Основой терапии рассматриваемой категории больных является экстренное хирургическое вмешательство в комбинации с применением антибактериальных и дезинтоксикационных средств [8, 9, 35]. При этом в план лечения следует включать повторные операции для дополнительного контроля за инфекционным процессом [12]. Однако S. Chawla и соавт., проведя ретроспективный анализ 19 случаев, пришли к выводу, что повторные хирургические вмешательства не рассматриваются как положительный прогностический фактор [14].

При ГФ и АП радикальная ликвидация гнойного очага в оптимальные сроки (3–6 дней от начала процесса), последующая комплексная противовоспалительная и дезинтоксикационная терапия приводят к регрессии воспалительных проявлений и выздоровлению большинства больных [28]. В вопросах лечебной тактики многие хирурги придерживаются ранней активной тактики, которая заключается в широком рассечении тканей мошонки и других пораженных участков с использованием лампасных разрезов, некрэктомии и иссечением нежизнеспособных тканей, вскрытием и дре-

нированием флегмон, а также абсцессов паховых лимфатических узлов [16, 33]. Кроме активной хирургической санации, задачами хирургического лечения ГФ являются реконструкция мошонки и по показаниям восстановительные операции, направленные на пластическое закрытие дефектов пораженных зон [7, 15].

Некоторые авторы рекомендуют выжидательную тактику — в начальной фазе заболевания проводить консервативную терапию, а к некрэктомии прибегать лишь при обозначении четкой демаркационной линии. Опасность подобных взглядов доказана практикой. Пассивная тактика и запоздалая операция способствуют генерализации гнойно-некротического процесса с образованием обширных очагов некроза и нарастанием эндотоксикоза [31].

Рекомендации по антимикробной химиотерапии при АП и ГФ остаются нестандартизованными. Как правило, сообщается об эффективности антибиотиков широкого спектра действия с антианаэробной активностью [15, 27]. Антибактериальная терапия должна инициироваться сразу после постановки диагноза одновременно с подготовкой больного к операции. Требуется назначение препарата, спектр действия которого распространяется на основных вероятных возбудителей, включая: *S. aureus*, стрептококки (в первую очередь *S. pyogenes*), анаэробы и энтеробактерии. Эмпирическая монотерапия может проводиться ингибиторозащищенными пенициллинами (амоксциллин/клавуланат, тикарциллин/клавуланат) или в тяжелых случаях карбапенемами [27, 28].

В качестве комбинированной терапии в публикациях наиболее часто упоминается сочетание клиндамицина и ципрофлоксацина. Клиндамицин, в частности, используется благодаря его активности в отношении грамположительных, в том числе анаэробных, микроорганизмов. Возможно также применение комбинации цефалоспоринов III–IV поколений (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) с метронидазолом. К сожалению, ввиду отсутствия адекватно спланированных клинических исследований доказательная база по эффективности различных препаратов при данном заболевании пока не сформирована [41, 45].

В литературе часто встречается рекомендация о раннем проведении гипербарической оксигенации как эффективном методе лечения при АП и ГФ, имеется в виду действие на анаэробные микроорганизмы [30, 34].

В целом исследователи все более склоняются к монотерапии, поэтому современный антибиотик, вынужденно назначаемый априорно, уже на операционном столе должен быть активен в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной флоры, аэробов и анаэробов, проникать внутрь микробной клетки, оказывая при этом бактерицидный эффект, ограничивать выброс токсинов в

кровь, быть устойчивым к действию бета-лактамаз и сохранять активность при полиорганной недостаточности.

Во всех случаях требуются восстановительное лечение и реконструктивные вмешательства. После формирования грануляционной ткани проводится реконструктивное оперативное лечение — кожная пластика местными тканями, расщепленная аутодермопластика, мышечная пластика, стебельчатая пластика, используются комбинированные методы [22, 36].

Прогноз заболевания после реконструктивного этапа хороший. Примерно 50% пациентов жалуются на болевой синдром, чаще вызванный формированием рубцовой ткани в области гениталий. Это состояние, в свою очередь, может быть скорректировано хирургическим путем. После обширного иссечения тканей нарушается отток лимфы, что ведет к развитию отека, который иногда приводит к формированию рецидивирующего целлюлита в области гениталий [14, 22, 42].

Заключение

Несмотря на многолетние усилия хирургов по совершенствованию методов лечения ГФ и АП, окончательного решения в этом вопросе пока не найдено. Основными критериями эффективности терапии являются показатели излеченности и низкий уровень послеоперационных осложнений [6].

АП, как и ГФ, сопровождаются длительной госпитализацией. По данным наиболее крупного ретроспективного исследования, ее сроки составляют в среднем 73,6 дня (для выживших) [23, 38].

По мнению ряда исследователей, неудовлетворительные результаты лечения анаэробного парапроктита обусловлены несвоевременным обращением большинства больных (81,8%) за специализированной медицинской помощью, а также поздней диагностикой заболевания в неспециализированных учреждениях [29]. Это приводит к распространенному поражению клетчаточных пространств таза и мышечных волокон сфинктера, что затрудняет проведение радикального вмешательства.

Таким образом, если первоначально термин «гангрена Фурнье» использовался для названия идиопатической гангрены гениталий мужчин, то впоследствии он стал применяться и в отношении большинства некротизирующих инфекций независимо от причины начала инфекционного процесса.

По-видимому, в настоящее время использование названного термина следует ограничить и применять только к инфекции, первоначально поражающей гениталии, отделив от АП, так как широкое употребление понятия «гангрена Фурнье» затрудняет анализ распространенности данной патологии. Необходим системный подход, основанный

на совокупной оценке общих и местных симптомов ГФ и АП, поскольку эти заболевания могут стать причиной хирургического сепсиса. Правомочность такого толкования обоснована еще и тем, что при ГФ и АП радикальная хирургическая санация гнойно-некротического очага в один этап и в ходе одной операции не всегда представляется возможной — у большинства больных приходится

выполнять многоэтапные некрэктомии. При этом как при ГФ, так и при АП необходимость длительного лечения обусловлена не только тяжестью инфекционного процесса, но и невозможностью выписать больного без проведения оперативного восстановительного лечения, устранения дефекта мягких тканей и нормализации функций полового органа.

Список литературы

1. Ан В.К. Опыт радикального хирургического лечения сложных форм острого парапроктита // Междунар. мед. журн. — 2001. — № 5. — С. 458–459.
1. An V.K. Experience of radical surgical treatment of complex forms of acute paraproctitis // Mezhdunar. med. zhurn. — 2001. — N 5. — P. 458–459.
2. Баровикова О.П. Особенности течения и оперативного лечения разных форм глубоких парапроктитов в зависимости от пола больного: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007.
2. Barovikova O.P. Course and operative treatment of different forms of penetrating paraproctites in relation to patient's gender: Author's abstract. MD degree thesis. — М., 2007.
3. Датуашвили Т.Д., Пилипенко А.Я. Терапия больных с молниеносной гангреной мошонки и ее осложнениями // Урол. нефрол. — 1988. — № 5. — С. 21–26.
3. Datuashvili T.D., Pilipenko A.Ya. Treatment of patients with fulminant gangrene of scrotum and its complications // Urol. nefrol. — 1988. — N 5. — P. 21–26.
4. Измайлов Г.А., Измайлов С.Г. Болезнь Фурнье // Вестн. хир. — 1997. — № 6. — С. 70–73.
4. Izmaylov G.A., Izmaylov S.G. Fournier's disease // Vestn. khir. — 1997. — N 6. — P. 70–73.
5. Карлов В.А., Белоцкий С.М. Иммунокоррекция в интенсивной терапии хирургического сепсиса. Раны и раневая инфекция: Материалы междунар. конф., ноябрь 1998 г. — М.: Ин-т хирургии им. А.А. Вишневецкого, 1998. — С. 163.
5. Karlov V.A., Belotsky S.M. Immune correction in intensive care of surgical sepsis. Wounds and wound-related fever: Proceedings international conf., November, 1998 — М.: Vishnevsky institute of surgery, 1998. — P. 163.
6. Тихонов И.А., Басуров Д.В. Тактика лечения больных с острым гнойным парапроктитом // Актуальные проблемы колопроктологии: Тез. докл. V Всерос. конф. с междунар. участием. — Ростов-на-Дону, 2001. — С. 71–72.
6. Tikhonov I.A., Basurov D.V. Treatment approach in patients with acute purulent paraproctitis // Actual issues of coloproctology: Abstr. rep. of the 5th All-Russia. conf. with international participation. — Rostov-on-Don, 2001. — P. 71–72.
7. Чиников М.А., Ткаченко Ю.Н., Багдасарян А.Г., Добровольский С.Р. Успешное лечение больного с флегмоной Фурнье // Хирургия. — 2007. — № 11. — С. 53–54.
7. Chinikov M.A., Tkachenko Yu.N., Bagdasaryan A.G., Dobrovolsky S.R. Successful treatment of patient with Fournier's disease // Surgery. — 2007. — N 11. — P. 53–54.
8. Aho T., Canal A., Neal D. Fournier's gangrene // Nat. Clin. Pract. Urol. — 2006. — Vol. 3. — P. 54–57.
9. Atik B., Tan O., Ceylan K. et al. Reconstruction of wide scrotal defects using superthin groin flap // Urology. — 2006. — Vol. 68. — P. 419–422.
10. Ayan F., Sunamak O., Paksoy S.M. et al. Fournier's gangrene: a retrospective clinical study on forty-one patients // ANZ J. Surg. — 2005. — Vol. 75. — P. 1055–1058.
11. Basoglu M. et al. Fournier's gangrene: review of fifteen cases // Am. Surg. — 1997. — Vol. 63, N 11. — P. 1019–1021.
12. Bronder C.S., Cowey A., Hill J. Delayed stoma formation in Fournier's gangrene // Colorectal. Dis. — 2005. — Vol. 7. — P. 529.
13. Carr J.A. Perforated rectal cancer presenting as Fournier's gangrene // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28, N 30. — P. 605–606.
14. Chawla S., Gallop C., Mydlo J. Fournier's gangrene: an analysis of repeated surgical debridement // Eur. Urol. — 2003. — Vol. 43. — P. 572–575.
15. Chen C.S., Liu K.L., Chen H.W. et al. Prognostic factors and strategy of treatment in Fournier's gangrene: a 12-year retrospective study // Changgeng Yi Xue Za Zhi. — 1999. — Vol. 22, N 1. — P. 31–36.
16. Chen S.Y., Fu J.P., Chen T.M., Chen S.G. Reconstruction of scrotal and perineal defects in Fournier's gangrene // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. — 2011. — Vol. 64, N 4. — P. 528–534.
17. Corcoran A.T., Smaldone M.C., Gibbons E.P. et al. Validation of the Fournier's gangrene severity index in a large contemporary series // J. Urol. — 2008. — Vol. 180, N 3. — P. 944–948.
18. Corman M.L. Colon and Rectal Surgery. — 5th ed. — NY.: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
19. Ekelius L., Bjorkman H., Kalin M., Fohlman J. Fournier's gangrene after genital piercing // Scand. J. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 36, N 8. — P. 610–612.
20. Erol B., Tuncel A., Hanci V. et al. Fournier's gangrene: overview of prognostic factors and definition of new prognostic parameter // Urology. — 2010. — Vol. 75, N 5. — P. 1193–1198.
21. Ersay A., Yilmaz G., Akgun Y., Celik Y. Factors affecting mortality of Fournier's gangrene: review of 70 patients // ANZ J. Surg. — 2007. — Vol. 77. — P. 43–48.
22. Hallock G.C. Scrotal reconstruction following Fournier's gangrene using the femoral circumflex artery perforate flap // Ann. Plast. Surg. — 2006. — Vol. 57. — P. 333–335.
23. Harper D., Banwell P.E. Fournier's gangrene exposed // Int. Wound J. — 2004. — Vol. 1. — P. 78–79.
24. Heiner J.D., Baldwin K., Laselle B. Fournier gangrene: rapid diagnosis with bedside ultrasonography // CJEM. — 2010. — Vol. 12, N 6. — P. 528–529.
25. Hollabaugh R.S., Dmochowski R.R., Hickerson W.T., Cox C.E. Fournier's gangrene: therapeutic impact of hyperbaric oxygen // Plast. Reconstr. Surg. — 1998. — Vol. 101. — P. 94–100.
26. Horta R., Cerqueira M., Marques M. et al. Fournier's gangrene: from urological emergency to plastic surgery // Actas. Urol. Esp. — 2009. — Vol. 33, N 8. — P. 925–929.
27. Jeong H.J., Park S.C., Seo I.Y., Rim J.S. Prognostic factors in Fournier's gangrene // Int. J. Urol. — 2005. — Vol. 12. — P. 1041–1044.
28. Jimeno J., Diaz de Brito V., Pares D. Antibiotic treatment in Fournier's gangrene // Cir. Esp. — 2010. — Vol. 88, N 5. — P. 347–348.
29. Karsidag S., Akcal A., Sirvan S. et al. Perineoscrotal reconstruction using a medial circumflex femoral artery perforator flap // Microsurgery. — 2011. — Vol. 31, N 2. — P. 116–121.

30. Korhonen K., Hirn M., Niinikoski J. Hyperbaric oxygen in the treatment of Fournier's gangrene // Eur. J. Surg. — 1998. — Vol. 164, N 4. — P. 251–255.
31. Koukouras D., Kallidonis P., Panagopoulos C. et al. Fournier's gangrene, a urologic and surgical emergency: presentation of a multi-institutional experience with 45 cases // Urol. Int. — 2011. — Vol. 86, N 2. — P. 167–172.
32. Lang E.K., Hanano A., Rudman E., Macchia R.J. Computerized tomography of Fournier's gangrene // J. Urol. — 2010. — Vol. 183, N 2. — P. 740.
33. Mehl A.A., Nogueira F.D.C., Mantovani L.M. et al. Management of Fournier's gangrene: experience of a university hospital of Curitiba // Rev. Col. Bras. Cir. — 2010. — Vol. 37, N 6. — P. 435–441.
34. Mindrup S.R., Kealey G.P., Fallon B. Hyperbaric oxygen for the treatment of Fournier's gangrene // J. Urol. — 2005. — Vol. 173. — P. 1975–1977.
35. Murakami M., Okamura K., Hayashi M. et al. Fournier's gangrene treated by simultaneously using colostomy and open drainage // J. Intect. — 2006. — Vol. 53. — P. 15–18.
36. Nikhare S.N., Kura M.M. Split-thickness skin grafting: a novel approach in the treatment of Fournier's gangrene // Ind. J. Dermatol. Venerol. Leprol. — 2006. — Vol. 72. — P. 159–160.
37. Rada D., Flahault A. Fournier's gangrene // Rev. Prat. — 2011. — Vol. 61, N 1. — P. 22.
38. Rizos S., Filippou D.K., Condilis N. et al. Fournier's gangrene. Immediate diagnosis and multimodality treatment is the cornerstone for successful outcome // Ann. Ital. Chir. — 2005. — Vol. 76. — P. 563–567.
39. Rodrigues D.E., Gomez C.M.A., Garcia M.B. et al. Fournier's gangrene after vasectomy // Arch. Esp. — 2000. — Vol. 53, N 3. — P. 275–278.
40. Salinas Z.L., Mas L.M., Sert S.Z. et al. Fournier's gangrene: a favourable outcome with medical treatment // An. Pediatr. (Barc). — 2011. — Vol. 74, N 4. — P. 275–276.
41. Schouten W.R., van Vroonhoven T.J. Treatment of anorectal abscess with or without primary fistulectomy. Results of a prospective randomized trial // Dis. Colon Rectum. — 1991. — Vol. 34. — P. 60–63.
42. Smith G.L., Bunker C.B., Dinneen M.D. Fournier's gangrene // Br. J. Urol. — 1998. — Vol. 81, N 3. — P. 347–355.
43. Sugimoto M., Matsuura K., Takayama H. et al. Extended retroperitoneal necrotizing fasciitis with genital involvement, resembling Fournier gangrene // Surg. Infect. (Larchmt). — 2010. — Vol. 11, N 5. — P. 463–467.
44. Tahmaz L., Ezdemir P., Kibar Y. et al. Fournier's gangrene report and a review of literature // Int. J. Urol. — 2000. — Vol. 13. — P. 900–907.
45. Thwaini A., Khan A., Malik A. et al. Fournier's gangrene and its emergency management // Postgrad. Med. J. — 2006. — Vol. 82. — P. 516–519.
46. Tsai M.J., Lien C.T., Chang W.A. et al. Transperineal ultrasonography in the diagnosis of Fournier's gangrene // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 36, N 3. — P. 389–390.
47. Tsankov T. On terminology of ano-rectal abscesses and fistulae // Khirurgiia (Sofia). — 2007. — Vol. 4. — P. 44–47.
48. Unal B., Kocer B. Fournier's gangrene. Approaches to diagnosis and treatment // Saudi Med. J. — 2006. — Vol. 27. — P. 1038–1043.
49. Yoneda A., Fujita F., Tokai H. et al. MRI can determine the adequate area for debridement in the case of Fournier's gangrene // Int. Surg. — 2010. — Vol. 95, N 1. — P. 76–79.

УДК 616.34-089.84-78

Всегда ли формирование аппаратного анастомоза при передней резекции гарантирует восстановление непрерывности кишечника?

П.В. Царьков, А.Ю. Кравченко, И.А. Тулина, П.Б. Цугуля

Отделение колопроктологии с хирургией тазового дна
ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН»

Does stapled colorectal anastomosis in anterior resection always guarantee restoration of intestinal continuity?

P.V. Tsarkov, A.Yu. Kravchenko, I.A. Tulina, P.B. Tsugulya

Department of coloproctology with pelvic floor surgery, Federal state government-financed institution
«Russian Research Center of Surgery named after acad. B.V. Petrovsky
Russian Academy of Medical Science»

Цель исследования. Проанализировать причины и частоту оставления толстокишечных стом, созданных с профилактической или лечебной целью после выполнения передних резекций с формированием аппаратного колоректального анастомоза по поводу рака прямой кишки.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 215 пациентов, перенесших переднюю резекцию прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза в период с июня 2006 г. по июнь 2011 г.

Результаты. Создание колоректальных анастомозов после передних и низких передних резекций прямой кишки нередко сопровождается формированием «временной» протективной стомы с целью уменьшить последствия возможной *несостоятельности анастомоза* (НА). Тем не менее, у некоторых больных эти «временные» стомы так и остаются незакрытыми. К моменту выписки из стационара 111 (52%) пациентов имели колостому на передней брюшной стенке: у 103 из них была сформирована

Aim of investigation. To analyze causes and frequency of non-closure of colonic stomas created for prophylactic or medical reasons after anterior resections with stapled colorectal anastomosis for cancer of the rectum.

Material and methods. Results of treatment of 215 patients after anterior rectal resection with formation of stapled colorectal anastomosis from June, 2006 to June, 2011 were analyzed.

Results. Creation of colorectal anastomoses after anterior and low anterior resections is quite often accompanied by formation of «temporary» protective stoma to reduce consequences of possible *anastomotic leak* (AL). Nevertheless, in some patients these «temporary» stomas are never reversed. By the moment of discharge from hospital 111 (52%) patients had colostomies: in 103 of them were preventive double-barrelled transverse colostomies were created at primary surgical intervention, the remaining 8 patients underwent colostomy formation in postoperative period because of development of AL. Average follow-up was 32,3 months

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН

Tsarkov Petr V. — MD, PhD, professor, head of department of coloproctology with pelvic floor surgery, «Russian Research Center of Surgery named after acad. B.V. Petrovsky Russian Academy of Medical Science»

Кравченко Александр Юрьевич — старший научный сотрудник отделения колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН. Контактная информация: kravchenko@proctosite.ru; 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Kravchenko Aleksander Yu. — senior research associate of department of coloproctology with pelvic floor surgery, «Russian Research Center of Surgery named after acad. B.V. Petrovsky Russian Academy of Medical Science»

превентивная двустольная трансверзостома в ходе первичного оперативного вмешательства, остальным 8 пациентам потребовалось ее выведение в послеоперационном периоде в связи с развившейся НА. Средний срок прослеженности – 32,3 мес (12–70 мес). Из 111 больных восстановительные операции выполнены 96 (86,5%). При мультивариантном анализе выявлены следующие факторы, являющиеся предикторами «незакрытия» стомы после передней резекции: смерть от прогрессирования заболевания ($p=0,24$) и проведение химиотерапии ($p=0,22$).

Выводы. Риск того, что «временная» стома сохранится в качестве постоянной, даже в специализированном центре составляет 13,5%. При выполнении сфинктеросохраняющих операций для всех стадий рака прямой кишки наиболее существенными факторами риска «незакрытия» стомы являются прогрессирование заболевания и связанные с этим необходимость проведения химиотерапии, а также смерть больного.

Ключевые слова: колостома, рак, анастомоз.

(12 to 70 months). Among 111 patients the restorative operations were done in 96 (86,5 %). At multivariant analysis the following factors were identified as predictors of non-closure of stoma after anterior resection: death due to disease progression (correlation coefficient = 0,24) and chemotherapy treatment (correlation coefficient = 0,22).

Conclusions. The risk of «temporary» stoma non-closure even in specialized center is 13,5%. When sphincter-sparing operations are performed for all stages of rectal cancer the most essential risk factors of non-closure of stoma were progression of disease and chemotherapy treatment and patient death related to it, and patient's death.

Key words: colostoma, cancer, anastomosis.

Разработка и широкое внедрение сшивающих аппаратов стандартизовало технику наложения анастомоза в глубине малого таза и сделало возможным его формирование на любом расстоянии от края ануса, включая сам анальный канал [18]. Благодаря этому около 80% плановых операций по поводу рака прямой кишки сегодня носят сфинктеросохраняющий характер [2]. Однако это совсем не означает, что все указанные больные в итоге будут опорожнять кишечник естественным путем. Главной причиной считается несостоятельность аппаратного колоректального анастомоза, для профилактики и лечения которой в большинстве лечебных учреждений применяется формирование проксимально расположенной стомы [13].

При временном выключении из пассажа участка кишечника, несущего анастомоз, формируется двустольная стома, если же анастомоз разобщается, то отведение кишечного содержимого осуществляется путем формирования одностольной стомы [9]. Между тем четкое представление о том, какова вероятность сохранения естественного хода кишечника в случае, если планируется проведение передней резекции, позволит мультидисциплинарному консилиуму правильно спланировать возможные варианты лечения, а хирургу выстроить отношения с пациентом и его родственниками еще на дооперационном этапе. Актуальность такого рода знаний объясняется тем, что недооценка вероятности формирования и невозможности последующего закрытия стомы в процессе хирургического лечения первичной опухоли, часто в комплексе с переоценкой хирургом собственных сил, являются основными слагаемыми того,

что *несостоятельность анастомоза* (НА) после резекции прямой кишки нередко становятся трагедией как для пациента и его близких, так и для врача, выполнявшего операцию.

Целью настоящего исследования является анализ причин и частоты оставления толстокишечных стом, созданных с профилактической или лечебной целью после выполнения передних и низких передних резекций с формированием аппаратного колоректального анастомоза по поводу рака прямой кишки.

Материал и методы исследования

Анализу подвергнуты материалы проспективно заполняемой базы данных, а также истории болезни пациентов, пролеченных в отделении колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН в период с июня 2006 г. по июнь 2011 г.

Критериями включения в исследование были: первичный гистологически подтвержденный рак прямой кишки и выполнение сфинктеросохраняющего резекционного вмешательства в объеме R0. Критериями исключения служили:

- резекция прямой кишки без формирования первичного колоректального анастомоза (обструктивная резекция прямой кишки, или операция по типу Гартмана);
- резекция прямой кишки с формированием первичного колоректального анастомоза ручным способом;
- предшествующие оперативные вмешательства на ободочной или прямой кишке, а также органах малого таза;

— первично-множественные опухоли толстой кишки;

— наступление смерти пациента в течение 30 дней после операции.

Таким образом, были отобраны больные, у которых выполнено вмешательство по поводу рака прямой кишки с сохранением анального сфинктера и формированием аппаратного колоректального анастомоза с применением различных циркулярных степлеров — DST (Covidien, США), KYGW (Kangdi, Китай), CDH (Ethicon Endosurgery, США). По способу сбора материала исследование является проспективно-ретроспективным, по типу наблюдения — когортным.

Для проведения анализа использовались следующие данные из электронной базы и архивных историй болезни: пол, возраст пациента, *индекс массы тела* (ИМТ), заболевание сахарным диабетом и дивертикулезом, индекс Американской ассоциации анестезиологов ASA, информация о проведении химио-, лучевой или химиолучевой терапии, высота расположения опухоли, параметры опухолевого процесса и его осложнения (непроходимость, анемия, гипопротеинемия), характер хирургического вмешательства (сочетанное, комбинированное), объем лимфодиссекции, формирование превентивной колостомы, частота и характер развития НА, объем лечебных мероприятий по ее устранению (консервативная терапия, малоинвазивные методы лечения, повторное хирургическое вмешательство), время закрытия стомы (если она формировалась), причины ее поздней ликвидации или отказа от закрытия, а также мероприятия, направленные на лечение полости в зоне несостоятельности швов анастомоза, дата последнего визита и наличие признаков возврата заболевания, при наступлении летального исхода — дата и причина смерти, при выявлении местного рецидива рака прямой кишки — дата, локализация и распространенность заболевания.

Для оценки НА использована классификация, предложенная в 2010 г. Международной исследовательской группой по изучению рака прямой кишки. Согласно классификации выделены три степени тяжести данного осложнения: степень А — соответствует несостоятельности без клинических проявлений, выявляемой, как правило, при контрольной проктографии; степень В — для купирования осложнения требуется проведение антибактериальной терапии и/или миниинвазивных (консервативных) мероприятий; степень С — необходимо повторное хирургическое вмешательство [17].

В случае подозрения на НА в раннем послеоперационном периоде выполнялась проктография с использованием водорастворимого контрастного вещества. По показаниям для определения скрытых затеков и абсцессов проводили компьютерную томографию органов малого таза. Состояние

сформированного аппаратного колоректального анастомоза в поздние сроки наблюдения (более 30 дней после операции) определяли с помощью проктографии жидкой бариевой взвесью.

Учитывая, что работа основана на ретроспективном анализе проспективно собираемого клинического материала, подписание пациентом информированного согласия для участия в исследовании и одобрение этическим комитетом не требовались.

При сравнении межгрупповых параметров количественные признаки оценивали при помощи *t*-критерия Стьюдента, качественные признаки — с использованием точного теста Фишера. Для определения факторов риска отказа от выполнения восстановительной операции применяли метод множественной логистической регрессии и составление корреляционной матрицы с последующим многофакторным анализом и расчетом коэффициента корреляции (КК). Выживаемость пациентов рассчитывали по методу Каплана—Майера. Статистически значимыми считали различия при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

За период с июня 2006 г. по июнь 2011 г. было выполнено 293 сфинктеросохраняющие резекции прямой кишки. Из исследования были исключены 68 больных, которым анастомоз формировали ручным способом, 8 пациентов после выполнения обструктивной резекции прямой кишки по типу операции Гартмана и еще 2 больных, умерших на 16-е и 22-е сутки от прогрессирующего мезентериального тромбоза верхней брыжеечной артерии.

Таким образом, анализу были подвергнуты 215 пациентов (среди них 117 мужчин), которым выполнены передняя или низкая передняя резекция прямой кишки с формированием первичного колоректального анастомоза с помощью циркулярного сшивающего аппарата. Средний возраст больных составил $61,2 \pm 11,3$ года (возрастной диапазон 29–87 лет). ИМТ более 30, соответствующий ожирению, имели 42 (19,5%) пациента. В 90% наблюдений степень местного распространения процесса соответствовали Т3–Т4. Лишь 12% пациентов были подвергнуты предоперационной химио- и/или лучевой терапии, что было связано с отказом от проведения неоадьювантного лечения при заболеваниях I, II и IV стадий. Кроме того, из всех больных с III стадией при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний и осложнений опухолевого процесса на предоперационное комбинированное лечение направляли только тех, у кого была диагностирована опухоль «высокого риска». Клинико-морфологическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

У 103 (47,9%) больных в ходе первичного оперативного вмешательства сформирована пре-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Количество больных (n=215)	
	абс. число	%
Сопутствующие заболевания:		
анемия	45	20,9
гипопротеинемия	38	17,7
дивертикулез ободочной кишки	21	9,8
сахарный диабет	18	8,4
Состояние по шкале ASA:		
1–2	143	66,5
3	70	32,6
4	2	0,9
Глубина инвазии опухоли:		
T1	3	1,4
T2	19	8,8
T3	133	61,9
T4	60	27,9
Наличие лимфогенных метастазов:		
pN1–2	98	45,6
pN0	117	54,4
Наличие гематогенных метастазов:		
cM1	68	31,6
cM0	147	68,4
Сочетание лимфогенного и гематогенного метастазирования	43	20,0
Неoadъювантная лучевая и химиотерапия	26	12,1
Расположение опухоли в прямой кишке:		
верхнеампулярный отдел	89	41,4
среднеампулярный отдел	49	22,8
нижнеампулярный отдел	77	35,8
Вид операции:		
передняя резекция	116	54,0
низкая передняя резекция	99	46,0
Характеристика оперативного вмешательства:		
комбинированное	85	39,5
сочетанное	28	13,0
Сформировано колостом:		
превентивных	103	47,9
лечебных	8	3,7

вентивная двустольная трансверзостома. У 99 из них выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с формированием наданального колоректального анастомоза: создание превентивной колостомы в таких случаях является стандартной практикой в нашей клинике. Еще в 4 наблюдениях причинами формирования стомы стали поступление воздуха через зону скрепочного шва при воздушной пробе и/или неудовлетворительная пред-

операционная подготовка кишечника. Среди 112 больных, у которых в ходе первичной операции превентивная колостома не была сформирована, у 8 (7,1%) потребовалось ее выведение в послеоперационном периоде в связи с развившейся несостоятельностью аппаратного анастомоза — в 6 наблюдениях сформирована двустольная колостома и в 2 произведено разобщение анастомоза с выведением концевой колостомы. Таким образом, из 215 паци-

ентов, которым в процессе операции был сформирован аппаратный колоректальный анастомоз, 111 (52%) к моменту выписки из стационара имели колостому на передней брюшной стенке.

Средний срок прослеженности составил 32,3 мес (9–70 мес.) Среди 103 пациентов, у которых была выведена колостома с превентивной целью, у 57 (55,3%) ее закрытие выполнено в стандартные для нашей клиники сроки — в течение 4–8 нед после операции. Еще у 32 (31,1%) больных ликвидация двустольной колостомы осуществлена в более поздние сроки (свыше 8 нед после операции): у 17 пациентов это вмешательство отложено в связи с необходимостью послеоперационной химиотерапии и у 15 — в связи с проведением длительных лечебных мероприятий, направленных на лечение НА (консервативная терапия, марсупилизация, резекция зоны анастомоза). У остальных 14 пациентов с превентивной колостомой не удалось выполнить восстановление естественного хода кишечника. Один из этих больных отказался от повторного вмешательства. Вследствие НА у него образовался длительно незаживающий свищ, в течение 10 мес после операции проводилось консервативное лечение, в том числе марсупилизация остаточной полости, в результате чего свищ зажил, однако пациент не захотел подвергать себя дополнительному риску при повторной операции, сославшись на то, что качество его жизни со стомой является вполне удовлетворительным. Остальные 13 больных, у кого колостома не была ликвидирована, имели на момент операции отдаленные метастазы, которые быстро прогрессировали в послеоперационном периоде: 7 из них умерли от метастатических очагов, 5 продолжают химиотерапию, один пациент потерян для наблюдения, судьба его в настоящий момент не известна.

Из 8 пациентов, которым колостома была сформирована по поводу несостоятельности колоректального анастомоза, развившейся в раннем послеоперационном периоде, у 7 проведены восстановительные операции после ликвидации последствий НА. У одной пациентки с IV стадий заболевания восстановление естественного хода кишечника не выполнено по причине прогрессирования отдаленных метастазов: несмотря на проводимую адъювантную химиотерапию, через 7 мес после операции наступил смертельный исход.

Следовательно, ликвидация сформированной превентивной или лечебной колостомы осуществлена 96 больным, у 91 (94,8%) из них в течение первого года после основной операции, при этом средний срок между первичным вмешательством и закрытием колостомы составил $3,4 \pm 3,7$ мес. (интервал 0,7–22,9 мес.).

Таким образом, из 215 пациентов, перенесших переднюю резекцию прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза, достичь сохранения естественного хода кишечника

удалось у 200 (93,0%) при общем уровне несостоятельности 12,8% и уровне клинически значимой НА, соответствующей степени С, 5,6%. В то же время из 111 больных, выписанных из стационара со стомой после основной операции, восстановительные операции выполнены в 96 (86,5%) наблюдениях.

При унивариантном анализе большого числа факторов не удалось установить достоверного влияния ни одного из них на факт выполнения повторной операции, направленной на восстановление естественного хода кишечника (табл. 2).

Таблица 2

Унивариантный анализ влияния различных факторов на закрытие стомы

Фактор	р
Пол	0,26
Возраст	0,71
Индекс ASA	0,6
ИМТ	0,2
Анемия	0,8
Гипопротеинемия	0,58
Дивертикулез	0,28
Химиотерапия	0,052
Лучевая терапия	0,93
T4	0,9
N	0,5
M	0,12
Длительность операции	0,76
Объем кровопотери	0,66
Объем лимфодиссекции	0,71
Формирование превентивной колостомы	0,16
Несостоятельность анастомоза (степень С)	0,24
Прогрессирование заболевания	0,11
Смерть от прогрессирования заболевания	0,09
Наличие признаков местного рецидива	0,47

При мультивариантном анализе выявлены следующие факторы, являющиеся предикторами «незакрытия» стомы после передней резекции: смерть от прогрессирования заболевания (КК=0,24) и проведение химиотерапии (КК=0,22). Несмотря на получение возможной связи стадии М с риском «незакрытия» стомы при составлении корреляционной матрицы, при многофакторном анализе значимой корреляции не установлено (КК=0,17).

Обсуждение результатов исследования

Представленное исследование отражает результаты действующего протокола формирования пре-

вентивных и лечебных стом при выполнении передних резекций с использованием циркулярных сшивающих аппаратов в специализированном колопроктологическом отделении.

С исторической точки зрения передняя резекция с формированием колоректального анастомоза стала использоваться около 80 лет назад [10]. Однако период ее расцвета наступил с конца 70-х и начала 80-х годов прошлого столетия после появления циркулярных сшивающих аппаратов. И здесь не лишним будет упомянуть о том, что идея и первое практическое воплощение циркулярного степлера принадлежит советским инженерам и хирургам [4]. Наступившая вслед за этим эпоха тотальной мезоректумэктомии в корне изменила представление об онкологической эффективности сфинктеросохраняющих операций, что сделало переднюю резекцию прямой кишки наиболее часто используемым вмешательством по поводу злокачественного поражения [18]. Дальнейшее развитие аппаратных технологий привело к возможности формирования анастомоза на сколь угодно низком уровне, даже интраанально [2].

Между тем эйфория первых лет использования сшивающих аппаратов при выполнении передней резекции разбилась о «камень» послеоперационных осложнений в виде НА, особенно после выполнения тотальной мезоректумэктомии с формированием «низкого» колоректального анастомоза [13]. Если в среднем частота клинически значимой несостоятельности толстокишечно-прямокишечного анастомоза находилась на уровне 5–10%, то после «низких» резекций она диагностировалась у каждого десятого оперированного пациента, а ее частота иногда достигала 15% [6]. Это обстоятельство послужило поводом для широкого использования в практической деятельности двустольных стом, которые формируются с целью временного отведения каловых масс от зоны колоректального анастомоза и для профилактики угрожающих жизни осложнений в виде инфицирования малого таза или брюшной полости вследствие несостоятельности колоректального анастомоза.

Тем не менее, вопрос о целесообразности формирования превентивных стом до сих пор остается в фокусе внимания колоректальных хирургов по нескольким причинам. Лишь единичные из числа многих проведенных исследований свидетельствуют о том, что выключение анастомозированного участка кишки из пассажа способствует снижению числа случаев несостоятельности колоректальных анастомозов [14, 16]. Большинство работ демонстрирует, что формирование превентивной стомы лишь нивелирует грозные последствия несостоятельности, улучшая непосредственные результаты передних резекций прямой кишки, и способствует более полному восстановлению выделительной функции и контролю за выделением кишечного

содержимого, снижая вероятность развития местного рецидива, в сравнении с группой больных, у которых стома не создавалась [5, 12]. Кроме того, противники использования «профилактических» стом указывают на возможность развития осложнений, связанных как с ее формированием, так и с ликвидацией [11, 15].

Отсутствие достаточного числа исследований, посвященных порядку использования превентивных стом в хирургии рака прямой кишки, и их ретроспективный характер являются основными причинами того, что практически во всех национальных рекомендациях на этот счет нет четких указаний. Вместе с тем частота их создания при выполнении тотальной мезоректумэктомии в отдельных центрах, по данным голландских исследователей, составляет 70% [7]. Следует отметить, что стандартно ликвидация формируемой с профилактической целью стомы осуществляется в сроки от 6 до 12 нед после операции, но только при условии полной состоятельности колоректального анастомоза. В ряде случаев к созданию стомы на передней брюшной стенке в процессе лечения приходится прибегать вынужденно по причине развившейся несостоятельности.

Что же происходит с теми больными, кому с профилактической или лечебной целью была сформирована стома и какова их последующая судьба? Ответ на этот вопрос носит отнюдь не риторический характер, потому что от него зависит правильный настрой на операцию как самого пациента, так и хирурга. Традиционно после завершения обследования и принятия решения о выполнении передней резекции прямой кишки с применением аппаратных технологий хирург сообщает пациенту желанную для него новость о реальности сохранения естественного хода кишечника, добавляя при этом, что возможно придется прибегнуть к формированию превентивной стомы или лечебной, если превентивная не будет сформирована, а осложнение разовьется. При этом, как правило, высказывается уверенность в окончательном восстановлении естественного хода кишечника по окончании лечения. В такого рода беседах не затрагиваются вопросы, связанные с возможными сроками заживления анастомоза в случае его несостоятельности и вероятностью того, что сформированная «временная» стома может остаться на всю последующую жизнь. Это связано не только с тем, что хирург, стараясь оберегать психику больного, избегает «неприятных» тем перед началом лечения, маскируя их под определение, прописанным в согласии больного на операцию как «возможные непредвиденные осложнения», но и с тем, что на сегодня крайне мало сведений, посвященных этому вопросу.

В 80–90-е годы прошлого столетия превентивная стома формировалась менее чем у половины больных, перенесших тотальную мезоректумэкто-

мию с низким колоректальным анастомозом, при этом частота клинически значимой НА превышала 10%, что сопровождалось необходимостью выполнения повторных оперативных вмешательств и 7%-ной летальностью [13]. Более современные данные, основанные на результатах Dutch trial, демонстрируют, что при формировании низкого колоректального анастомоза частота формирования превентивной стомы превышает 50%, достигая в отдельных центрах 70% [9]. Кроме того, среди больных, у которых не формировали превентивную стому во время первичной операции, около 20% были повторно оперированы в связи с осложнениями в области анастомоза. В нашей выборке пациентов после формирования аппаратного колоректального анастомоза повторным хирургическим вмешательствам в связи с НА было подвергнуто лишь 8 (7%) человек. Более чем двукратное снижение числа повторных операций при сравнимом уровне НА в анализируемом исследовании является результатом правильно выбранных показаний к формированию превентивной стомы. Кроме того, на это влияет значительно меньшая частота проведения предоперационной лучевой терапии, что отражается в лучших условиях регенерации у большинства пациентов.

Как и в голландском исследовании (97%), в нашей серии подавляющему большинству больных (94,8%) закрытие стомы выполнено в течение первого года после операции при среднем сроке около 12 нед. Факторами, оказавшими наиболее существенное негативное влияние на решение о закрытии стомы, были прогрессирование основного заболевания и связанные с этим гибель пациентов, а также проводимая по поводу усугубления процесса химиотерапия. Следует отметить, что не все указанные факторы фигурируют в ранее выполненных исследованиях и в нашей работе приводятся впервые. Объяснением этому является то, что в настоящее время в мировой практике еще не сформировано четкое представление о месте резекции первичной опухоли

при лечении IV стадии рака прямой кишки и тем более о возможности использования для данной категории больных сфинктеросохраняющих операций [3].

С другой стороны, на представленном материале не обнаружено влияния на закрытие стомы таких факторов, как возраст и связанную с ним коморбидность, а также пол пациентов, на что указывалось в ряде ранее проведенных исследований [8]. Причин этому может быть несколько. Прежде всего крайне малое число ($n=2$) одностольных колостом, которые были в итоге наложены при формировании аппаратного колоректального анастомоза. Вероятно, это связано с протоколом обязательного применения превентивного отключения участка кишки с низко расположенным анастомозом при выполнении тотальной мезоректумэктомии. Кроме того, использование мультидисциплинарного подхода к ведению больных старческого возраста [1] и с выраженными сопутствующими заболеваниями в условиях многопрофильного высокоспециализированного стационара привело к тому, что в нашей серии эти факторы ни в одном наблюдении не стали причиной отказа от проведения восстановительного вмешательства.

Выводы

Применение аппаратных технологий для восстановления естественного хода кишечника в лечении рака прямой кишки сопровождается необходимостью формирования превентивной стомы у 52% больных и лечебной у 7%. При этом риск того, что стома сохранится в качестве постоянной даже в специализированном центре составляет 13,5%.

При выполнении сфинктеросохраняющих операций для всех стадий рака прямой кишки наиболее существенными факторами риска «незакрытия» стомы являются прогрессирование заболевания и связанные с этим необходимость проведения химиотерапии, а также смерть больного.

Список литературы

1. Маркарян Д.Р., Царьков П.В., Никода В.В. и др. Мультидисциплинарный подход к плановому хирургическому лечению колоректального рака у пациентов старческого возраста // Хирургия. — 2012. — № 2. — С. 4–13.
1. Markaryan D.R., Tsarkov P.V., Nikoda V.V. et al. Multidisciplinary approach to elective surgical treatment of colorectal cancer at senile patients // Surgery. — 2012. — 3 2. — P. 4–13.
2. Покровский Г.А., Одарюк Т.С., Царьков П.В. и др. Современный подход к лечению рака прямой кишки // Хирургия. — 1998. — № 9. — С. 54–61.
2. Pokrovsky G.A., Odaryuk T.S., Tsarkov P.V. et al. Modern approach to treatment of cancer of the rectum // Surgery. — 1998. — № 9. — P. 54–61.
3. Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А. и др. Роль резекции первичной опухоли с расширенной D3-лимфодиссекцией в лечении синхронного метастатического колоректального рака // Хирургия. — 2012. — № 6. — С. 28–35.
3. Tsarkov P.V., Kravchenko A.Yu., Tulina I.A. et al. The role of resection of primary tumor with extended D3-lymph node dissection in treatment of synchronic metastatic colorectal cancer // Surgery. — 2012. — N 6. — P. 28–35.
4. Alexandrov V.B., Gurejeva K.F. Uso de los aparatos sovieticos de sutura en cirugia colorrectal // Revista espanola de las enfermedades del aparato digestivo. — 1971. — Vol. 34, N 5. — P. 489–490.
5. Bell S.W., Walker K.G., Rickard M.J. et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence // Br. J. Surg. — 2003. — Vol. 90, N 10. — P. 1261–6.
6. Buchs N.C., Gervaz P., Bucher P. et al. Lessons learned from one thousand consecutive colonic resections in

- a teaching hospital // *Swiss Med. Wkly.* — 2007. — Vol. 137, N 17–18. — P. 259–64.
7. *Den Dulk M., Marijnen C.A., Collette L.* et al. Multi-centre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96, N 9. — P. 1066–75.
8. *Den Dulk M., Marijnen C.A., Putter H.* et al. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 246, N 1. — P. 83–90.
9. *Den Dulk M., Smit M., Peeters K.C.* et al. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study // *Lancet Oncol.* — 2007. — Vol. 8, N 4. — P. 297–303.
10. *Dixon C.F.* Surgical removal of lesions occurring in the sigmoid and rectosigmoid // *Am. J. Surg.* — 1939. — Vol. 46, N 1. — P. 12–7.
11. *Fielding L.P., Stewart-Brown S., Hittinger R.* et al. Covering stoma for elective anterior resection of the rectum: an outmoded operation? // *Am. J. Surg.* — 1984. — Vol. 147, N 4. — P. 524–30.
12. *Hallbook O., Sjodahl R.* Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum // *Br. J. Surg.* — 1996. — Vol. 83, N 1. — P. 60–2.
13. *Karanjia N.D., Corder A.P., Holdsworth* et al. Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis // *Br. J. Surg.* — 1991. — Vol. 78, N 2. — P. 196–8.
14. *Lefebvre B., Tuech J.J., Bridoux V.* et al. Evaluation of selective defunctioning stoma after low anterior resection for rectal cancer // *Int. J. Colorectal. Dis.* — 2008. — Vol. 23, N 3. — P. 283–8.
15. *Mealy K., Burke P., Hyland J.* Anterior resection without a defunctioning colostomy: questions of safety // *Br. J. Surg.* — 1992. — Vol. 79, N 4. — P. 305–7.
16. *Peeters K.C., Tollenaar R.A., Marijnen C.A.* et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer // *Br. J. Surg.* — 2005. — Vol. 92, N 2. — P. 211–6.
17. *Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W.* et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer // *Surgery.* — 2010. — Vol. 147, N 3. — P. 339–51.
18. *Rullier E., Laurent C., Bretagnol F.* et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule // *Ann. Surg.* — 2005. — Vol. 241, N 3. — P. 465–9.

УДК 616.352-007.253-089.84

Лигирование свищей прямой кишки в межсфинктерном слое: первые результаты

М.Н. Чеканов, А.М. Чеканов, И.Г. Вернер

Кафедра общей хирургии стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»

Ligation of fistulas of rectum in intersphincteric layer: the pilot study

M.N. Chekanov, A.M. Chekanov, I.G. Verner

Chair of general surgery. Stomatologic faculty of State educational state-funded institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university Russian federation Ministry of Health and Social Development»

Цель исследования. Лигирование свищевого хода в межсфинктерном слое (The Ligation of Intersphincteric Fistula Tract – LIFT) – новый метод хирургического лечения транс- и экстрасфинктерных свищей. Представляется важным оценить результаты LIFT на основании собственного опыта и данных литературы.

Материал и методы. Описана техника LIFT. Всего оперировано 19 пациентов: мужчин – 11, женщин – 8, средний возраст 48 ± 13 лет (от 26 до 74 лет). Передний транссфинктерный свищ был у 10 больных, передний экстрасфинктерный – у 4, задний транссфинктерный – у 1, задний экстрасфинктерный – у 4.

Результаты. Медиана срока наблюдения составила 42 нед (от 3 до 105 нед). Рецидив свища отмечен у 2 пациентов. Нарушений калового держания не выявлено.

На момент написания статьи были доступны литературные данные о результатах LIFT у 353 больных. Уровень рецидива при продолжительности наблюдения 20–30 нед составил 26%.

Aim of investigation. Ligation of fistulous tract in intersphincteric layer (Ligation of Intersphincteric Fistula Tract – LIFT) – is a new method of surgical treatment of trans- and extrasphincter fistulas. It is obviously important to estimate LIFT results according to original experience and literature data.

Material and methods. LIFT technique is described. Overall 19 patients were operated: men – 11, women – 8, mean age 48 ± 13 years (26 to 74 years). Ten patients had anterior transsphincteric fistula, anterior extrasphincter – 4, posterior transsphincteric – 1, posterior extrasphincter – 4.

Results. The median of term of follow-up was 42 wks (3 to 105 wks). The relapse of fistula was marked in 2 patients. No disorders of fecal continence were revealed.

At the moment of article submission literature data on LIFT results in 353 patients were available. The relapse rate at follow-up for 20–30 wks was 26%.

Conclusion. LIFT – is the simple, safe and effective method of treatment trans- and extrasphincter fistulas of the rectum.

Чеканов Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии стоматологического факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ». Контактная информация: chekanovmn@gmail.com; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Chekanov Mikhail N. – MD, PhD, professor of the chair of general surgery. Stomatologic faculty of State educational state-funded institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university» Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: chekanovmn@gmail.com; 630091, Novosibirsk, Krasny prospekt, 52

Чеканов Александр Михайлович – ассистент кафедры общей хирургии стоматологического факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ». Контактная информация: amchekanov@gmail.com; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Вернер Илья Генрихович – врач-хирург Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 25» г. Новосибирска. Контактная информация: iverner@inbox.ru; 630075, г. Новосибирск, ул. Александра Невского, 1а

Заключение. LIFT – простой, безопасный и эффективный метод лечения транс- и экстрасфинктерных свищей прямой кишки.

Ключевые слова: свищи прямой кишки, лигирование свищей, LIFT.

Key words: fistulas of rectum, ligation of fistulas, LIFT.

Хирургическое лечение транс- и экстрасфинктерных свищей прямой кишки сопряжено с высоким риском каловой инконтиненции и рецидива. Предложенный в 2007 г. тайским хирургом А. Rojanasakul метод лигирования свищевого хода в межсфинктерном слое (The Ligation of Intersphincteric Fistula Tract – LIFT¹) представляется эффективной, безопасной и малозатратной альтернативой остальным используемым методам [9].

К моменту написания статьи (январь 2012 г.) мировой опыт, посвященный LIFT, остается еще небольшим. В настоящем кратком обзоре на основании данных литературы и собственного первого опыта оцениваются результаты применения этого нового метода.

Материал и методы

За период с января 2010 г. по январь 2012 г. нами было оперировано 19 пациентов: мужчин – 11, женщин – 8, средний возраст 48 ± 13 лет (от 26 до 74 лет). Анатомия свищей была следующей: передний транссфинктерный – у 10 пациентов, передний экстрасфинктерный – у 4, задний транссфинктерный – у 1, задний экстрасфинктерный – у 4.

Использованная нами техника вмешательства не отличалась от авторской. Положение пациента на операционном столе – литотомическое. После прокрашивания свищевого хода витальным красителем в его просвет на всем протяжении вводили зонд или мочеточниковый катетер.

В области межсфинктерной борозды, над свищем, выполняли полулунный разрез до 1,5 см. Внутренний сфинктер отслаивали от наружного с помощью диссектора. При этом выделяли свищевой ход на протяжении 1–1,5 см, зонд удаляли, свищевой ход лигировали дважды (викрил 3/0) и пересекали между лигатурами.

Выделение свищевого хода в области внутреннего отверстия должно быть максимально щадящим, чтобы предотвратить вскрытие просвета свища. Из этих же соображений при лигировании следует воздерживаться от прошивания свищевого хода. После его пересечения рану промывали и ушивали наглухо.

Дистальный сегмент свищевого хода у первых 3 пациентов иссекали от наружного отверстия

до лигатуры. Впоследствии мы ограничивались только кюретажем этого сегмента свища. Раневой канал дренировали резиновым выпускником на 3–4 сут, в дальнейшем в большинстве случаев рана закрывалась самостоятельно.

Результаты исследования и их обсуждение

Послеоперационный период не отличался какими-либо особенностями. Болевой синдром был выражен слабо вследствие отсутствия травматизации анодермы.

У 3 пациентов отмечалось нагноение раны в межсфинктерной борозде, потребовавшее ревизии этой области. У большинства оперированных наблюдалось некоторое скудное подтекание серозной жидкости из межсфинктерной раны, продолжавшееся в некоторых случаях до 1–1,5 мес, что, по нашему мнению, связано с длительной биодеградацией лигатур в ране. Это не свидетельствует о рецидиве свища и не должно побуждать к неоправданному повторному хирургическому вмешательству. В дальнейшем у данных пациентов наступило полное заживление без признаков рецидива.

Медиана срока наблюдения составила 42 нед (от 3 до 105 нед). Рецидив прямокишечного свища отмечен у женщины 34 лет с передним транссфинктерным свищем и у мужчины 74 лет с передним экстрасфинктерным свищем. В одном случае наружное отверстие рецидивного свища сформировалось в области рубца в межсфинктерной борозде, во втором – в области прежнего наружного свищевого отверстия (соответственно интрасфинктерный и экстрасфинктерный свищи). У всех пациентов, перенесших LIFT, жалоб на ухудшение калового держания не было.

Техника выполнения LIFT несложна, однако имеет некоторые особенности. Предпочтительнее осуществлять лигирование свищевого хода в межсфинктерной ране без прошивания [8]. Любое повреждение слизистой или ее сквозное прошивание повышает риск рецидива [12]. По-видимому, именно прошивание свищевого хода, на которое специально указывают J.I. Bleier и соавт. [2], приводит к повышению частоты рецидивов до 43%. Более того, дополнение LIFT пластикой внутреннего отверстия перемещенным лоскутом не улучшает результат операции [13]. Только сочетание LIFT с внедрением в межсфинктерный слой биоимпланта Biodesign® позволило достичь 94% положительных результатов [5].

¹ Во избежание терминологической путаницы в дальнейшем мы используем именно эту международно признанную аббревиатуру.

Современный опыт использования LIFT

Автор	Год	Количество пациентов	Сроки наблюдения: медиана (диапазон значений), нед	Рецидивы, абс. число (%)
Rojanasakul A. и соавт. [9]	2007	17	24	1 (5,6)
Beals J.K. и соавт. [цитата по 7]	2008	31	35	13 (42)
Bleier J.I. и соавт. [2]	2010	39	20	17 (43)
Shanwani A. и соавт. [10]	2010	45	36 (8–64)	8 (18)
Sileri P. и соавт. [11]	2011	18	16	3 (17)
Tan K.K. и соавт. [12]	2011	93	23 (1–85)	20 (22)
Aboulian A. и соавт. [1]	2011	25	24 (8–52)	8 (32)
Ooi K. и соавт. [6]	2011	25	22 (3–43)	8 (28)
Van Onkelen R.S. и соавт. [13]	2012	41	60	12 (19)
Чеканов М.Н. и соавт.	2012	19	42 (5–103)	2 (11)
Итого ...	—	353	—	92 (26)

Иссечения наружного сегмента свища лучше избегать, ограничиваясь кюретажем грануляций [8]. Такое иссечение тем более нецелесообразно, поскольку его эпителизация обнаруживается лишь в 25% случаев [4]. При наблюдении пациентов после LIFT во избежание ранних неоправданных повторных вмешательств следует помнить, что заживление ран и без рецидива может продолжаться до 3 мес [12].

Преимуществом метода является его осуществимость при различных анатомических вариантах свищей, в том числе при длительно существующих [1].

Сводные данные о количестве оперированных пациентов, сроках наблюдения и частоте рецидивов приведены в таблице.

Заключение

По совокупным данным, имеющимся в нашем распоряжении, эффективность LIFT в настоящее время составляет около 75%, причем у разных авторов количество рецидивов варьировало от 5,6 до 43%. В большинстве исследований пациенты наблюдались в течение 20–30 нед (от минимального наблюдения в течение одной недели до исследований, продолжавшихся более 100 нед).

При рецидивах часто формируются интерсфинктерные свищи небольшой протяженности и сложности [6]. К тому же LIFT в случае рецидива «не сжигает мосты» для других методов хирургического лечения таких больных [3].

Список литературы

1. Aboulian A., Kaji A.H., Kumar R.R. Early result of ligation of the intersphincteric fistula tract for fistula-in-ano // Dis. Colon. Rectum. — 2011. — Vol. 54. — P. 289–292.
2. Bleier J.I., Moloo H., Goldberg S.M. Ligation of the intersphincteric fistula tract: an effective new technique for complex fistulas // Dis. Colon. Rectum. — 2010. — Vol. 53. — P. 43–46.
3. Goldberg S. M. What's new in the management of fistula-in-ano? // Tech. Coloproctol. — 2011. — Vol. 15. — P. 119–120.
4. Mitalas L.E., Van Onkelen R.S., Monkhorst K. et al. Identification of epithelialization in high transsphincteric fistulas // Tech. Coloproctol. — 2012. — Vol. 10. — P. Epub.
5. Neal Ellis C. Outcomes with the use of bioprosthetic grafts to reinforce the ligation of the intersphincteric fistula tract (BioLIFT procedure) for the management of complex anal fistulas // Dis. Colon. Rectum. — 2010. — Vol. 53. — P. 1361–1364.
6. Ooi K., Skinner I., Croxford M. et al. Managing fistula-in-ano with ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT) procedure: The Western Hospital experience // Colorectal Dis. — 2011. — Vol. 11. — P. 599–603.
7. Rizzo J. A., Naig A.L., Johnson E.K. Anorectal Abscess and Fistula-in-Ano: Evidence-Based Management // Surg. Clin. N. Am. — 2010. — Vol. 90. — P. 45–68.
8. Rojanasakul A. LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano // Tech. Coloproctol. — 2009. — Vol. 13. — P. 237–240.
9. Rojanasakul A., Pattanaarun J., Sahakitrungruang C., Tantiphlachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract // J. Med. Assoc. Thai. — 2007. — Vol. 90. — P. 581–586.
10. Shanwani A., Nor A.M., Amri N. Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT): a sphincter-saving technique for fistula-in-ano // Dis. Colon. Rectum. — 2010. — Vol. 53. — P. 39–42.
11. Sileri P., Franceschilli L., Angelucci G.P. et al. Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT) to treat anal fistula: early results from a prospective observational study // Tech. Coloproctol. — 2011. — Vol. 15. — P. 413–416.
12. Tan K.K., Tan I.J., Lim F.S. et al. The anatomy of failures following the ligation of intersphincteric tract technique for anal fistula: a review of 93 patients over 4 years // Dis. Colon. Rectum. — 2011. — Vol. 54. — P. 1368–1372.
13. Van Onkelen R.S., Gosselink M.P., Schouten W.R. Is it possible to improve the outcome of transanal advancement flap repair for high transsphincteric fistulas by additional ligation of the intersphincteric fistula tract? // Dis. Colon. Rectum. — 2012. — Vol. 55. — P. 163–166.

УДК 616.348-002.44-053.2-07

Использование морфологических критериев для определения тактики ведения ребенка с язвенным колитом

Э.Н. Федулова, П.П. Потехин, О.В. Шумилова, Н.Ю. Широкова,
О.В. Федорова, О.А. Тутина, Г.В. Медянцева, А.Р. Богомолов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития РФ»

Application of morphological criteria for definition of management approach for child with ulcerative colitis

E.N. Fedulova, P.P. Potekhin, O.V. Shumilova, N.Yu. Shirokova, O.V. Fedorova,
O.A. Tutina, G.V. Medyantseva, A.R. Bogomolov

State government-financed institution «Nizhny Novgorod scientific research institute of pediatric gastroenterology Ministry of Health and Social Development the Russian Federation»

Цель публикации клинического случая.

Продemonстрировать важность интерпретации морфологических данных не только для постановки диагноза и оценки активности воспалительного процесса, но и для выявления структурных изменений, свидетельствующих об агрессивном характере течения болезни, а также показать эффективность антицитокиновой терапии в достижении гистологической ремиссии.

Особенности наблюдения. Представлен клинический пример определения показаний к назначению инфликсимаба, основанных в том числе на морфологических данных, а также продемонстрирована эффективность этого препарата в достижении гистологической ремиссии у девочки с гормонозависимым течением язвенного колита.

The aim of clinical case presentation. To show importance of interpreting of morphological data not only for statement of diagnosis and evaluation of activity of inflammatory process, but also for revealing morphological changes testifying aggressive course of disease, and to demonstrate efficacy of anticytokine therapy in achievement of histological remission.

Features of the case. Definition of indications for infliximab prescription, based on morphological data is submitted, as well as efficacy of this agent in achievement of histological remission in a child with hormone-dependent ulcerative colitis.

Morphological criteria of aggressive variant of pathomorphism of ulcerative colitis (ileal spread with development of the structural features typical for mucosa of the large intestine, and phenomenon of small-intestinal

Федулова Эльвира Николаевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделом «Клиника патологии толстой кишки» ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития РФ». Контактная информация: fedulova04@mail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

Fedulova Elvira N. — MD, head of department «Clinic of the large intestinal pathology» State government-financed institution «Nizhny Novgorod scientific research institute of pediatric gastroenterology Ministry of Health and Social Development the Russian Federation». Contact information: fedulova04@mail.ru; 603950, Nizhny Novgorod, Semashko street, 22

Потехин Павел Павлович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лабораторно-диагностического отдела, группы морфологических исследований ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития РФ»

Шумилова Ольга Владимировна — врач-педиатр отделения патологии детей младшего возраста и заболеваний толстой кишки ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития РФ». Контактная информация: shumilov@hotmail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

Медянцева Галина Валерьевна — врач-педиатр отделения патологии детей младшего возраста и заболеваний толстой кишки ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития РФ». Контактная информация: MedGV@mail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

Морфологические критерии агрессивного варианта патоморфоза язвенного колита (феномен распространения патологического процесса на подвздошную кишку с формированием структурных особенностей, присущих слизистой оболочке толстой кишки, и феномен тонкокишечной метаплазии в дистальных отделах толстой кишки) могут служить одним из показаний к назначению инфликсимаба.

Заключение. Морфологические критерии агрессивного варианта патоморфоза язвенного колита позволили своевременно назначить антицитокиновую терапию у девочки с язвенным колитом, а достижение гистологической ремиссии подтвердило ее эффективность.

Ключевые слова: язвенный колит, морфологические критерии, эффективность лечения, гистологическая ремиссия, антицитокиновая терапия.

Неспецифический язвенный колит (НЯК) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра относится к группе хронических неинфекционных поражений толстой кишки и определяется как рецидивирующее заболевание неясной этиологии, характеризующееся геморрагически-гнойным воспалением кишки с развитием местных и системных осложнений. Патогенез НЯК представляет собой каскад самоподдерживающихся патофизиологических реакций — адаптационно-микроциркуляторных, гипоксически-метаболических, аутоиммунного воспаления и дисбиотических нарушений, развивающихся на фоне генетических особенностей организма под влиянием неблагоприятных воздействий факторов внешней среды [3].

Учитывая представленную концепцию, терапия язвенного колита предусматривает использование всех ее звеньев: уменьшение антигенной нагрузки, противовоспалительное действие, улучшение микроциркуляции, детоксикация, нормализация биоценоза кишечника, иммунорекоррекция, снятие психоэмоционального напряжения.

Центральное место в лечении занимает противовоспалительная терапия, направленная на разрыв «порочного круга» воспалительных реакций. В педиатрической практике до настоящего времени основными оставались препараты первой линии — производные 5-аминосалициловой кислоты, второй линии — кортикостероиды и цитостатики, а в случае их неэффективности и развития осложнений — колэктомия [8, 9].

При определении показаний к терапии и оценке ее результатов специалисты опираются преимущественно на клиническую картину заболевания, что достаточно субъективно, так как зависит от опыта врача и контактности пациента. С целью большей объективизации приняты различные индексы, в

metaplasia in distal parts of the large intestine) can serve as one of indications to prescription of infliximab.

Conclusion. Morphological criteria of aggressive variant of pathomorphism of ulcerative colitis allowed well-timed prescription of anticytokine treatment for a girl with ulcerative colitis, and efficacy was confirmed by achievement of histological remission.

Key words: ulcerative colitis, morphological criteria, treatment efficacy, histological remission, anticytokine treatment.

педиатрической практике — это индекс PUCAI, согласно которому оцениваются такие симптомы, как боль в животе, гемоколит, консистенция кала, частота стула, ночные дефекации, уровень двигательной активности в баллах [8]. Существуют также эндоскопические индексы, наиболее известный из них — индекс Рахмилевича.

Однако клинические и даже эндоскопические критерии не отражают в полной мере изменения, происходящие в органе-мишени — *слизистой оболочке* (СО) толстой кишки, и только морфологическое исследование позволяет дать соответствующую оценку. Поэтому в определении показаний к назначению той или иной терапии анализ колонобиоптатов должен занять основное место. К тому же главная цель лечения при язвенном колите — это достижение полной ремиссии, которая включает в себя клиническую, эндоскопическую и гистологическую составляющие.

В нашей стране из всего арсенала средств, применяемых при этой патологии у детей, ремиссия может быть достижима с помощью производных 5-аминосалициловой кислоты только при легких формах заболевания. В случае тяжелого язвенного колита препаратом выбора для заживления слизистой является азатиоприн, действие которого отсроченно; он обладает плохой переносимостью и вызывает множество побочных эффектов, связанных с его токсичностью.

В последние годы новое направление в лечении тяжелых форм *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК), в частности язвенного колита, — антицитокиновая терапия. Наиболее изученным препаратом, прошедшим множество клинических испытаний, является инфликсимаб (ремикейд). Он представляет собой химерные антитела к человеческому фактору некроза опухоли α (ФНО- α) — провоспалительному цитокину, являющемуся ключевым в запуске и поддержании воспалительного процесса при ВЗК. Его экспрессия повышена

при разных иммуновоспалительных заболеваниях, включая болезнь Крона и язвенный колит.

У взрослых больных антицитокиновая терапия инфликсимабом успешно апробирована для индукции и поддержания ремиссии и как альтернатива хирургическому лечению [1, 2]. Доказано, что инфликсимаб вызывает заживление СО, улучшает качество жизни и, что важно, снижает потребность в хирургических вмешательствах и госпитализациях. АСТ 1 и АСТ 2 — самые крупные клинические исследования, в которых изучалась эффективность этого препарата у больных НЯК [7].

В России инфликсимаб (ремикейд) официально разрешен для лечения язвенного колита и болезни Крона у взрослых при неэффективности традиционной терапии, у детей — для лечения болезни Крона с 6-летнего возраста. В 2011 г. FDA (США) одобрило препарат к применению у детей с НЯК с 6 лет. Тяжесть и характер течения заболевания у детей, потребность в медицинском подходе, позволяющем сохранить кишку, уберечь ребенка от оперативного вмешательства диктуют необходимость расширения показаний к его назначению при язвенном колите в детском возрасте и в нашей стране.

При поддержке локального этического комитета в нашей клинике предпринята попытка выделения объективных критериев к использованию инфликсимаба у детей с НЯК [4, 5]. Представляем клинический пример определения показаний к применению инфликсимаба, основанных в том числе на морфологических данных, а также продемонстрируем эффективность этого препарата в достижении гистологической ремиссии у девочки с гормонозависимым течением язвенного колита.

Пациентка П., 14 лет, поступила в Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии с предварительным диагнозом «дистальный язвенный колит». Направлена на дообследование и лечение из детской городской больницы Н. Новгорода.

Из анамнеза известно: девочка больна с августа 2006 г., когда впервые появился частый жидкий стул, по поводу чего была госпитализирована в инфекционную больницу. На фоне стационарного лечения с диагнозом «острая кишечная инфекция неуточненной этиологии» было достигнуто временное улучшение. По окончании курса терапии, завершено амбулаторно, состояние вновь ухудшилось — возросла слабость, участился стул, изменился характер кала (жидкий с примесью слизи). В декабре 2006 г. госпитализирована в соматическое отделение детской городской больницы ввиду резкого ухудшения состояния — слабость, частый (более 10 раз) жидкий стул с примесью слизи и крови. При проведении *ректороманоскопии* (RRS) обнаружены признаки дистального язвенного колита, и девочка была направлена в НИИ детской гастроэнтерологии на обследование и лечение.

При поступлении (февраль 2007 г.): состояние ближе к тяжелому. В анализах крови: палочкоядерный сдвиг (до 39%), лейкоцитоз ($20 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ 40 мм/ч, анемия (Hb 108 г/л). Колоноскопия, проведенная под наркозом, выявила патогномоничные признаки, характерные для НЯК (тотальный язвенный колит, активность 3-й степени) — рис. 1.

По данным морфологического исследования обнаружены следующие изменения.

Подвздошная кишка: высота ворсинок снижена, определяются участки со столбовидной поверхностью СО и отсутствием апикальнозернистых клеток в криптальном слое, лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки умеренно выражена.

По отделам толстой кишки: в наложениях на СО определяются *палочкоядерные лейкоциты* (ПЯЛ), поверхностный эпителий и эпителий крипт содержит многочисленные эозинофильные гранулоциты, крипты распределены неравномерно, выявляются «крипт-абсцессы» в нескольких криптах, усиленная лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки с присутствием многочисленных эозинофильных гранулоцитов.

Заключение: неспецифический язвенный колит, гистологическая активность 3-й степени.

Девочке назначена инфузионная, антибактериальная, противовоспалительная и симптоматическая терапия. Положительный клинический эффект достигнут на фоне базовой терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты в дозе 3 г/сут.

В течение 6 мес динамического наблюдения при использовании указанных препаратов было констатировано непрерывно рецидивирующее течение заболевания: клинически — периодическое разжижение стула с примесью слизи, прожилок крови, лабораторно — умеренная гуморальная активность в гемограмме, признаки гемоколита по данным копроскопии. Резкое ухудшение состояния отме-

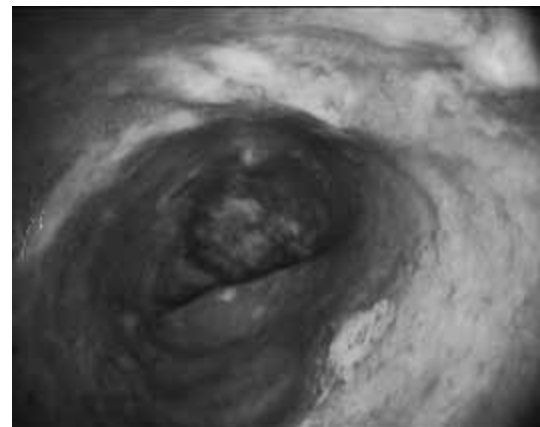


Рис. 1. Эндоскопическая картина тотального язвенного колита 3-й степени активности, февраль 2007 г.

чено в конце сентября 2007 г. На фоне нарушения безмолочной диеты появились боли в животе, стул до 4 раз в день с примесью слизи и крови.

При поступлении в стационар состояние девочки по заболеванию расценено как тяжелое — выраженная вялость, слабость, снижение аппетита, стул до 5–6 раз в сутки, жидкий, со слизью и значительной примесью темной и алой крови (до 10 мл). Кожные покровы бледные, сухие, видимые слизистые чистые. Отмечена приглушенность сердечных тонов. Живот умеренно вздут, болезненный по ходу толстой кишки. Печень +1,5 см от края реберной дуги по среднеключичной линии, край эластичный, безболезненный. Селезенка не увеличена. Лабораторно: в гемограмме — увеличение СОЭ до 45 мм/ч, палочкоядерный сдвиг до 14% на фоне умеренного лейкоцитоза до $10 \times 10^9/\text{л}$. Результаты колоноскопии: 1-я степень активности воспалительного процесса в толстой кишке с минимально выраженными признаками воспаления в прямой кишке, слабо выраженные признаки «колонизации» терминального отдела подвздошной кишки.

По данным морфологического исследования установлено, что идентичная гистологическая картина с гнойными наложениями на поверхности СО определяется во всех отделах толстой кишки с обнаружением «крипт-абсцессов», лимфоплазмотической инфильтрации собственной пластинки с присутствием многочисленных эозинофильных гранулоцитов. Кроме того, в сигмовидной ободочной кишке найдены «крипт-абсцессы» в деформированной крипте.

Общее заключение: неспецифический язвенный колит, гистологическая активность 2–3-й степени.

По тяжести состояния и в связи с неэффективностью препаратов 5-аминосалициловой кислоты был назначен преднизолон из расчета 1 мг на 1 кг массы тела. На фоне гормонотерапии получена положительная клиническая динамика, однако при попытке снизить дозу — вновь ухудшение. Для преодоления гормонозависимости назначен азатиоприн, который отменили из-за обострения панкреатита.

В апреле 2009 г. девочка была повторно госпитализирована в институт с целью решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. При поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледноватые, умеренно сухие. Видимые слизистые чистые. Живот мягкий, при пальпации болезненный по ходу толстой кишки. Край печени пальпируется на 2 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул до 3 раз в день, каловые массы жидкие, с примесью слизи и прожилками крови. Лабораторно в гемограмме увеличение СОЭ до 25 мм/ч, палочкоядерный сдвиг до 39% (юные 1%), лейкоциты $6,1 \times 10^9/\text{л}$. По результатам колоноскопии — 1-я степень активности воспали-

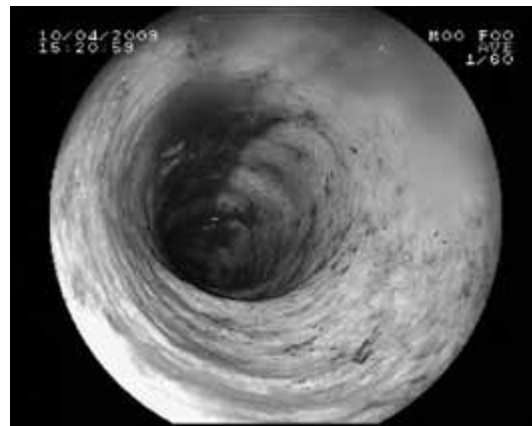


Рис. 2. Эндоскопическая картина тотального язвенного колита 1-й степени активности с признаками хронизации процесса (трубкообразный просвет толстой кишки, отсутствие гаустр), апрель 2009 г.

тельного процесса с выраженными признаками его хронизации, слабо выраженные признаки колонизации терминального отдела подвздошной кишки (рис. 2).

Данные морфологического анализа: при исследовании срезов подвздошной кишки определяются участки с резко укороченными ворсинками и единичными клетками Панета в криптах, в собственной пластинке выявляются лимфоциты, плазмциты, немногочисленные *эозинофильные гранулоциты* (ЭГ).

По отделам толстой кишки в поверхностном эпителии обнаруживаются *межэпителиальные эозинофилы* (МЭЭ), «крипт-абсцессы». Собственная пластинка умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмцитами, немногочисленные ЭГ. В глубоком отделе СО лимфоидный фолликул.

Кроме того, в нисходящем отделе толстой кишки и сигмовидном отделе поперечной ободочной кишки поверхностный эпителий уплотнен, содержит единичные МЭЭ. Определяются участки, лишенные крипт, кистозно-измененные крипты с неровными контурами и присутствием в просвете ПЯЛ, имеются также «крипт-абсцессы» в деформированной крипте. Собственная пластинка умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмцитами, выявляются многочисленные ЭГ, обнаруживаются фокусы фибропластической активности. В основании крипт — клетки Панета (рис. 3).

Заключение: язвенный колит, гистологическая активность 2-й степени, в нисходящем отделе — гистологическая картина атрофического колита.

Таким образом, по клиническим данным (гормонозависимое течение болезни), результатам эндоскопии («колонизация» подвздошной кишки) и морфологического исследования (поражение слизистой оболочки органосистемного уровня — вовлечение в процесс подвздошной кишки и тон-

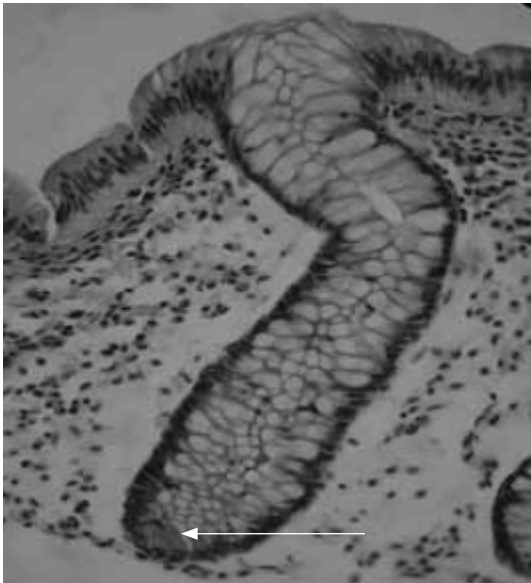


Рис. 3. Слизистая оболочка нисходящего отдела толстой кишки: клетки Панета в основании крипты — указано стрелкой. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 10 \times 40$

кокишечная метаплазия эпителия крипт толстой кишки дистальнее селезеночной кривизны, что расценено как агрессивный вариант патоморфоза язвенного колита) сделан вывод о неэффективности консервативной терапии. Хирургами высказано мнение о необходимости плановой операции. Однако на врачебном консилиуме было решено начать антицитокиновую терапию инфликсимабом из расчета 5 мг/кг по схеме: индукционный курс 0–2–6, затем каждые 8 нед.

На фоне индукционного курса получена стойкая клиничко-лабораторная динамика, удалось отменить гормоны. Эндоскопическая ремиссия, по данным RRS, отмечена после 6-й инфузии инфликсимаба. Тотальная колоноскопия проводилась после 10-й инфузии. При проведении фиброколоноскопии (ноябрь 2010 г.) сделано заключение о полной эндоскопической ремиссии (рис. 4).

Исследование биоптатов подвздошной и разных отделов толстой кишки показало сохранение слабо выраженной, преимущественно плазмочитарной, инфильтрации в слепой кишке, восходящем и сигмовидном отделах поперечной ободочной кишки. Патогномоничных признаков, характерных для язвенного колита, не выявлено. Надо полагать, что сохранение плазмочитарной инфильтрации обусловлено тем, что плазматические клетки существуют не менее 4 мес. В целом можно сделать вывод о достижении гистологической ремиссии (рис. 5).

В настоящее время девочка находится на поддерживающем курсе антицитокиновой терапии, состояние ремиссии сохраняется.

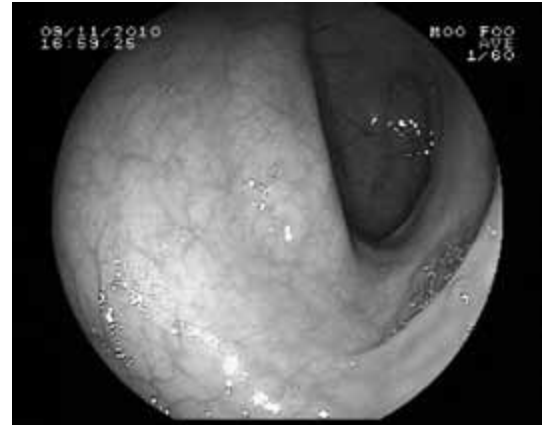


Рис. 4. Эндоскопическая картина ремиссии язвенного колита, ноябрь 2010 г.



Рис. 5. Слизистая оболочка толстой кишки на фоне терапии инфликсимабом: без выраженных воспалительных изменений. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 10 \times 10$

Заключение

Морфологические критерии агрессивного варианта патоморфоза язвенного колита — феномен распространения патологического процесса на подвздошную кишку с формированием структурных особенностей, присущих слизистой оболочке толстой кишки, и феномен тонкокишечной метаплазии в дистальных отделах толстой кишки — могут служить одним из показаний к назначению инфликсимаба.

Проведение антицитокиновой терапии у девочки с гормонозависимым течением язвенного колита позволило не только отменить гормоны, но и предотвратить операцию, достичь клиничко-эндоскопической и гистологической ремиссии.

Список литературы

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. — 128 с.
1. Byelousova Ye.A. Ulcerative colitis and Crohn's disease. — Tver: LLC «Publishing house «Triada», 2002. — 128 p.
2. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. — М.: Миклош, 2008. — 400 с.
2. Vorob'yev G.I., Khalif I.L. Inflammatory bowel diseases. — М.: Miklosh, 2008. — 400 p.
3. Копейкин В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996. — 45 с.
3. Kopeykin V.N. Mechanism and system of improvement of treatment of nonspecific ulcerative colitis in children: Author's abstract. MD degree thesis. — М., 1996. — 45 p.
4. Потехин П.П., Обрядов В.П., Лукоянова Г.М. и др. Роль морфологического исследования в диагностике неспецифического язвенного колита у детей. Современные медицинские технологии. — Н. Новгород, 2010. — С. 45–49.
4. Potekhin P.P., Obryadov V.P., Lukoyanova G.M., et al., The role of morphological investigation in diagnostics of nonspecific ulcerative colitis at children. Modern medical technologies. — N.Novgorod, 2010. — P. 45–49.
5. Способ определения степени тяжести неспецифического язвенного колита у детей. Патент № 2383890 от 10.03.2010 Потехин П.П., Федулова Э.Н., Богомолов А.Р., Кузнецова Т.А., Тутина О.А., Лукоянова Г.М.
5. Method of severity assessment of nonspecific ulcerative colitis in children. Patent N 2383890 of 10.03.2010 Potekhin P.P., Fedulova E.N., Bogomolov A.R., Kuznetsova T.A., Tutina O.A., Lukoyanova G.M.
6. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: A systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the porto IBD working group of ESPGHAN // Am. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 10. — P. 1038.
7. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 53. — P. 2462–2476.
8. Turner D, et al. Appraisal of a pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) // Inflamm. Bowel. Dis. — 2009. — Vol. 15. — P. 1218–1223.
9. Wilson et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of pediatric inflammatory bowel disease // JPGN. — 2010. — Vol. 50. — P. 14–34.

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

С.Ю. Сереброва — **Сравнительная клиническая фармакология современных ингибиторов протонной помпы.**

S.Yu. Serebrova — **Comparative clinical pharmacology of modern proton pump inhibitors** (The theses for PhD degree)

Цель исследования — выявить анатомо-физиологические и нозологические факторы, влияющие на структурно-функциональное состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) и клинически значимо изменяющие фармакокинетику и фармакодинамику ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Исследовались зарегистрированные в Российской Федерации и наиболее часто применяемые ИПП — омепразол (Омез, капсулы по 20 мг, «Dr. Reddy's Laboratories, Ltd», Индия), лансопризол (Лансофед, капсулы по 30 мг, «Мосхимфармпрепараты», Россия — препарат использовался в исследовании фармакокинетики — и Ланзап, капсулы по 30 мг, «Dr. Reddy's Laboratories, Ltd», Индия), эзомепразол (Нексиум, таблетки, покрытые оболочкой, «ASTRAZENECA», Великобритания), рабепразол (Париет, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, «Eisai Co., Ltd» для «Janssen Pharmaceutica N.V.», Бельгия).

Кроме того, проанализированы 1980 протоколов эндоскопических исследований.

Определение индивидуального типа рецепции обкладочных клеток желудка проводилось по модифицированной методике Е.В. Селиной (1988). При проведении желудочной рН-метрии использовались телерадио-рН-метр «Телефункен» (Германия) и радиокапсулы «Heidelberg» (Швеция).

Влияние препаратов различных фармакологических групп на желудочную кислотопродукцию оценивалось по следующей методике. До приема исследуемого препарата измерялся *исходный уровень рН* — $pH_{исх.}$. При гиперацидности или нормацидности проводился стандартный содовый тест (с 0,25 г пищевой соды, растворенной в 30 мл воды), измерялись резервы кислотопродукции (время возвращения рН к $pH_{исх.}$, «время содового теста» — t) и *максимальный рН* — pH_{max} , регистрируемый во время теста. Больной принимал исследуемый препарат, уровни рН регистрировались в течение T_{max} : время достижения C_{max} (по справочным материалам) + 1 ч. Если динамика рН превышала 1 (единицу), действие препарата на кислотопродукцию считалось доказанным. Если

динамика рН не превышала 1 (единицу), вновь проводился содовый тест с регистрацией pH_{max} и t . По результатам теста до и после приема препарата рассчитывалась средняя скорость ($\langle v \rangle$) восстановления исходной концентрации протонов после их нейтрализации пищевой содой:

$\langle v \rangle = ([H^+] - [H^+]_{min})/t = (10^{-pH} - 10^{-pH_{max}})/t$, где рН и $[H^+]$ — значения рН и концентрации протонов до применения содового теста; pH_{max} и $[H^+]_{min}$ — наибольшее регистрируемое значение рН и наименьшая расчетная концентрация протонов при выполнении содового теста.

Во время содового теста наблюдаются значительные подъемы рН, т. е. концентрация протонов снижается на несколько порядков и $[H^+]_{min}$ почти не влияет на значение $([H^+] - [H^+]_{min})$. При сравнении $\langle v_1 \rangle$ и $\langle v_2 \rangle$ (средней скорости восстановления исходной концентрации ионов водорода при выполнении содового теста до и после приема исследуемого препарата) $\langle v_1 \rangle / \langle v_2 \rangle = t_2 \times ([H^+]_1 - [H^+]_{min1}) / t_1 \times ([H^+]_2 - [H^+]_{min2}) \approx t_2 \times [H^+]_1 / t_1 \times [H^+]_2$, где $[H^+]_1$ и $[H^+]_2$ — значения концентрации протонов соответственно до и после приема исследуемого препарата; t_1 и t_2 — время содового теста. Таким образом, частное $\langle v_1 \rangle / \langle v_2 \rangle$ зависит в основном от концентраций протонов и времени содового теста до и после применения препаратов. Изменение рН на 0,3 и меньше свидетельствует не более чем о двукратном изменении концентрации протонов. Однако такая динамика может быть вызвана случайными факторами (перемещением содержимого выше- или нижележащих отделов желудка). Поэтому при $\Delta pH \leq 3$ влияние исследуемого препарата определялось по динамике времени содового теста.

Для оценки действия препаратов на кислотопродукцию площадь под кривой содового теста не использовалась, так как рН не демонстрирует линейной динамики концентрации протонов, а является степенью знаменателя в дроби $1/10^{pH}$.

Оценка амплитуды колебаний рН в пищеварительном тракте проводилась при 3-часовой телерадио-рН-метрии с незафиксированной радиокапсулой, которую после калибровки заключали в желатиновую капсулу. Это позволяло определить

время начала контакта содержимого с кислой средой желудка. Антенну прибора фиксировали в эпигастриальной области. Пациент проглатывал капсулу, запивая ее 30 мл воды. Измерялось время от момента приема капсулы до появления сигнала (значения pH) и далее каждые 5 мин. При спонтанных колебаниях pH регистрировались максимальное и следующее за ним минимальное его значения.

Проводились быстрый уреазный тест (ХЕЛПИЛ® тест, ООО «АМА», Россия), эндоскопическая pH-метрия (АГМ-03, НПП «Исток-Система», Россия) со стандартными точками по В.Н. Сотникову (2005) и В.И. Садовникову (1998), хромоэндоскопия с 0,3% раствором конго красного. Применялись классификации рефлюкс-эзофагита Савари–Миллера, Лос-Анджелесская (в том числе в модификации Kiesslich и Nakamura, G. Tytgat).

Для оценки качества жизни использовались 10-балльная визуально-аналоговая шкала, а также рекомендованные Межнациональным центром исследования качества жизни (Санкт-Петербург) русскоязычные версии опросников GSRs, SF-36, опросник контроля бронхиальной астмы АСQ.

Для исследования кинетики растворения омепразола (6 капсул) и эзомепразола (6 таблеток) в средах с pH=3 и pH=4 использовался тестер проверки растворимости DT600 («Erweka», Германия). Количественное определение препаратов в растворе проводилось методом *высокоэффективной жидкостной хроматографии* (ВЭЖХ) с УФ-детектированием.

Концентрацию серотонина исследовали методом ИФА. Концентрацию омепразола, лансопразола, эзомепразола и рабепразола в плазме крови определяли методом ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектированием.

Назначаемые по клиническим показаниям пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем пропранолол и эуфиллин, по результатам исследования, стимулируют, а атенолол и сальбутамол блокируют желудочную кислотопродукцию.

Обусловленные дуоденогастральным рефлюксом высокоамплитудные колебания pH в желудке, наблюдающиеся у большинства больных с обострением язвенной болезни (ЯБ) ДПК, могут приводить к раннему частичному высвобождению ИПП из кишечнорастворимых оболочек с последующей их деградацией в кислой среде и снижением биодоступности.

У пациентов с неполной ремиссией ЯБ ДПК наблюдается снижение биодоступности ИПП, менее выраженное у эзомепразола и рабепразола, что в различной степени уменьшает продолжительность блокады желудочной кислотопродукции в первый день применения этих препаратов.

У здоровых добровольцев на фоне применения гранисетрона повышается биодоступность оме-

празола, в то время как у пациентов с неполной ремиссией ЯБ ДПК, ассоциированной с высокими концентрациями плазменного серотонина, на фоне применения гранисетрона биодоступность и продолжительность антисекреторного эффекта омепразола уменьшаются.

Сохранение синдрома ацидоза после дистальной резекции желудка или ваготомии, выполняемых по поводу ЯБ, имеет разный механизм, определяемый различиями индивидуального типа рецепции обкладочных клеток. Универсальными препаратами для снижения образования соляной кислоты у данных категорий больных являются ИПП.

Омепразол, лансопразол, эзомепразол и рабепразол более эффективно, чем фамотидин, повышают pH в пищеводе, желудке и ДПК у больных с рефлюкс-эзофагитом и дуоденальными язвами. При этом омепразол и лансопразол оказывают достоверно менее выраженное влияние на pH в пищеводе по сравнению с эзомепразолом и рабепразолом.

Эзомепразол и рабепразол обладают более высокой по сравнению с омепразолом и лансопразолом клинической эффективностью при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. При ЯБ ДПК скорость заживления язв одинакова на фоне применения омепразола, лансопразола, эзомепразола и рабепразола и превышает скорость заживления при применении фамотидина.

Омепразол, лансопразол, эзомепразол и рабепразол в равной мере повышают качество жизни больных с обострением ЯБ ДПК. Назначаемые «по требованию» при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни омепразол и эзомепразол оказывают более выраженное влияние на качество жизни, чем рабепразол.

У больных бронхиальной астмой, сопровождающейся симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, применение рабепразола в стандартной суточной дозе 20 мг приводит к уменьшению или исчезновению симптомов рефлюкса, достоверному повышению пиковой скорости выдоха, уменьшению потребности в ингаляциях бронхолитиков, повышению уровня контроля за течением бронхиальной астмы и качества жизни.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

Научные консультанты: заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Г. Кукес**, доктор медицинских наук, профессор **А.К. Стародубцев**.

Дата защиты: 29.09.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.040.13 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

А.О. Бугверов — Апоптоз гепатоцитов и лейкоцитов периферической крови при хронических гепатитах В и С.**A.O. Bueverov — Apoptosis of hepatocytes and peripheral blood leukocytes at chronic hepatitis B and C (The theses for PhD degree)**

Цель работы — изучение роли апоптоза гепатоцитов и лейкоцитов периферической крови в патогенезе *хронических гепатитов* (ХГ) В и С.

Всего обследовано 170 человек, из них 150 с диагнозом хронического гепатита (20 человек составили контрольную группу). В основную группу включено 130 больных ХГ В и С (86 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 17 до 68 лет, средний возраст 35 лет. ХГ В диагностирован у 24 человек, ХГ С — у 106. У 25 пациентов установлена смешанная (HCV + алкоголь) этиология гепатита (хронический вирусно-алкогольный гепатит). Диагноз устанавливался на основании эпидемиологических, анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных. У 12 пациентов (7 с ХГ В, 5 с ХГ С) имелись лабораторные, инструментальные и гистологические признаки компенсированного цирроза печени (класс А по Чайлду–Пью). Кроме того, в исследованную группу вошли 20 больных с САП (*синдром аутоиммунного перекреста*: аутоиммунный гепатит + первичный билиарный цирроз). Средний возраст больных в этой группе составил 47 лет (27–74 года), среди них были двое мужчин и 18 женщин. Лабораторные, инструментальные и гистологические признаки компенсированного цирроза присутствовали у 3 пациентов.

По результатам исследования, апоптоз при хронических гепатитах В и С служит основным механизмом гибели как гепатоцитов, так и клеток лимфогистиоцитарного инфильтрата, при этом доля клеток в состоянии апоптоза у больных ХГ С достоверно больше, чем у больных ХГ В.

Гепатоциты больных ХГ В и ХГ С, как и гепатоциты лиц контрольной группы, экспрессируют белок Fas либо в цитоплазме (диффузно или в виде гранул), либо на клеточной мембране. Количественных различий в уровне экспрессии белка Fas в гепатоцитах при ХГ В, ХГ С и в группе контроля не обнаружено.

В норме гепатоциты практически не экспрессируют FasL, однако его экспрессия наблюдается при ХГ В ($0,8 \pm 0,1$) и ХГ С ($0,9 \pm 0,2$). Индуцируемая вирусами экспрессия FasL приводит к появлению гепатоцитов с цитотоксическим фенотипом и служит одним из механизмов элиминации цитотоксических лимфоцитов инфицированными вирусом гепатоцитами.

Обнаружено, что уровень апоптоза гепатоцитов при ХГ В и С прямо пропорционален степени экспрессии FasL клетками лимфогистиоцитарного инфильтрата в печени ($r=0,5$, $p=0,04$) и обратно

пропорционален уровню экспрессии FasL гепатоцитами ($r=-0,5$, $p=0,01$), что указывает на взаимодействие Fas — FasL как на ведущий механизм патогенеза хронических вирусных гепатитов.

Уровень апоптоза мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови больных ХГ В и ХГ С достоверно превышает таковой у здоровых лиц: $7,7 \pm 1,3$ и $1,2 \pm 0,2$; $15,3 \pm 1,8$ и $9,2 \pm 1,6$ соответственно ($p < 0,05$). Достоверных различий между интенсивностью апоптоза при ХГ В и ХГ С не выявлено.

В периферической крови больных ХГ В и ХГ С присутствуют не только лейкоциты в состоянии апоптоза, но и коммитированные к нему клетки, что проявляется усилением апоптоза мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов после 24-часовой инкубации в культуральной среде.

У больных ХГ С достоверно повышены сывороточные концентрации ИФН- γ и TNF- α . Выявлена прямая корреляционная связь уровня апоптоза мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови больных ХГ С и сывороточной концентрации TNF- α ($r=0,9$, $p=0,0001$; $r=0,7$, $p=0,004$ соответственно).

Статистически значимые различия между уровнем апоптоза лейкоцитов периферической крови у больных ХГ В и С и пациентов с САП отсутствуют, что свидетельствует о роли апоптоза в качестве унифицированного механизма повреждения клеток.

Усиление апоптоза мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных ХГ С через 2 нед комбинированной противовирусной терапии ИФН- α и рибавирином служит ранним признаком элиминации вируса (корреляция с уменьшением вирусемии $r=0,58$; $p=0,045$).

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные консультанты: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т.Ивашкин**; доктор биологических наук, профессор **Н.Н.Белушкина**.

Дата защиты: 21.12.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».