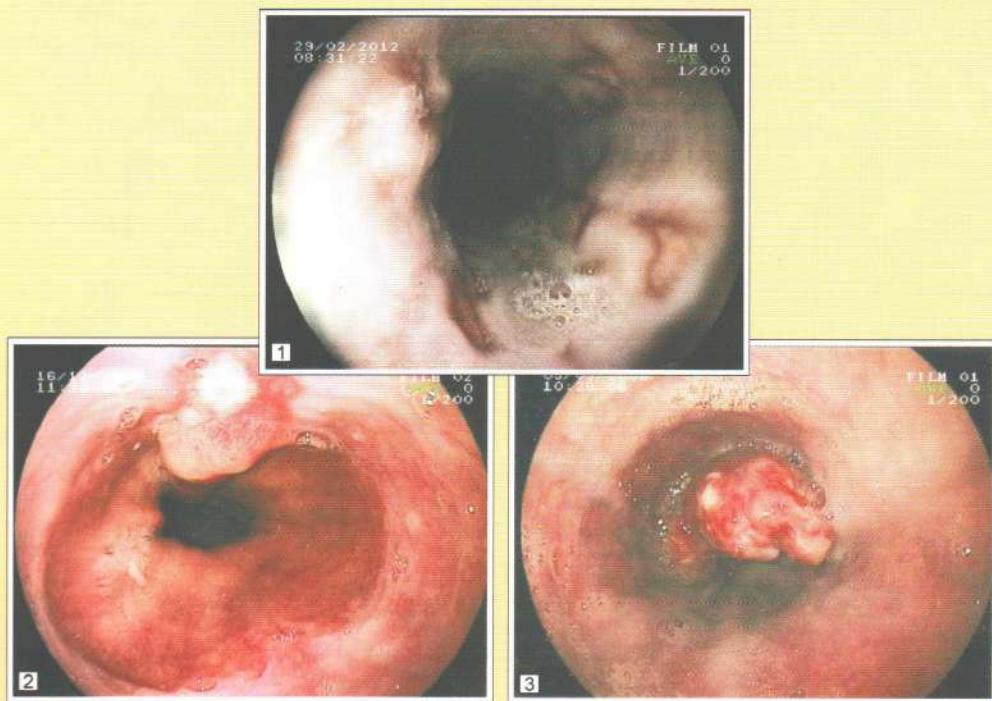




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

**Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology**



1 – эндоскопическая картина при ГЭРБ;
2, 3 – эндоскопическая картина при осложнениях ГЭРБ (С. 13–23)

№ 5

XXII
Том

2012

Лекции и обзоры

| | |
|---|----|
| <i>Е.В. Ших, Д.А. Сычев</i> Безопасность пантопразола с позиций лекарственного взаимодействия | 4 |
| <i>И.В. Маев, Г.Л. Юрнев, Г.А. Бусарова</i> Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (Обзор материалов XVII Российской гастроэнтерологической недели, 10–12 октября 2011 г., Москва) | 13 |

Оригинальные исследования

| | |
|--|----|
| <i>И.Р. Попова</i> Распространенность заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением (По данным поликлинического отделения многопрофильной клиники) | 24 |
| <i>М.А. Осадчук, А.М. Золотовицкая, Н.В. Киреева, С.Н. Николенко, И.М. Кветной</i> Клинико-эндоскопические и морфофункциональные показатели в оценке развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в различных возрастных группах | 30 |

Гепатология

| | |
|---|----|
| <i>Е.Н. Широкова, К.В. Ивашик, В.Т. Ивашик</i> Автоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении | 37 |
| <i>Е.А. Федосына, М.В. Маевская, В.Т. Ивашик</i> Принципы терапии порталной гипертензии у больных циррозом печени | 46 |
| <i>М.С. Жаркова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашик</i> Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени | 56 |
| <i>П.О. Богомолов, С.В. Коблов, А.О. Буеверов, М.В. Мациевич, О.С. Кузьмина, Н.А. Барсукова, Н.В. Дубинина</i> Пегилированный интерферон α 2а в лечении хронического гепатита С | 64 |

Новости колопроктологии

| | |
|--|----|
| <i>А.А. Невольских, Т.П. Березовская, Н.А. Горбань, Л.М. Кондрашова, Л.Н. Титова</i> Рак прямой кишки с выраженным дистальным распространением | 69 |
| <i>А.М. Кузьминов, Ш.Т. Минбаев, В.Ю. Королик, Л.П. Орлова, О.Ю. Фоменко, Н.А. Полякова, А.А. Сафоян, С.М. Хермез</i> Лечение экстрасфинктерных свищей прямой кишки с применением биопластического материала | 76 |

Информация

| | |
|---|----|
| <i>А.А. Шептулин</i> XIV сессия Немецкой национальной школы гастроэнтерологов | 83 |
| <i>А.А. Шептулин, Ю.В. Евсютина</i> Обсуждение проблемы инфекции <i>Helicobacter pylori</i> в докладах 19-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии | 88 |

The lectures and reviews

| | |
|--|----|
| E.V. Shikh, D.A. Sychev Pantoprazole – safety in drug-drug interaction | 4 |
| I.V. Mayev, G.L. Yurenev, G.A. Busarova Gastroesophageal reflux disease (Proceedings of the Seventeenth Russian Gastroenterological Week, October 10–12 2011, Moscow) | 13 |

Original investigations

| | |
|--|----|
| I.R. Popova Prevalence of digestive diseases in patients with excessive body weight and obesity (according to data of polyclinic department of versatile clinic)..... | 24 |
| M.A. Osadchuk, A.M. Zolotovitskaya, N.V. Kireyeva, S.N. Nikolenko, I.M. Kvetnoy Clinical and endoscopic and morphofunctional scores in evaluation of development of gastroesophageal reflux disease in various age groups..... | 30 |

Hepatology

| | |
|--|----|
| E.N. Shirokova, K.V. Ivashkin, V.T. Ivashkin Autoimmune hepatitis: new in diagnostics, a pathogenesis and treatment | 37 |
| E.A. Fedosina, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin Principles of portal hypertension treatment at patients with liver cirrhosis | 46 |
| M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis | 56 |
| P.O. Bogomolov, S.V. Koblov, A.O. Buyeverov, M.V. Matsiayevich, O.S. Kuzmina, N.A. Barsukova, N.V. Dubinina Pegilated interferon α 2a in treatment of chronic hepatitis C | 64 |

News of coloproctology

| | |
|--|----|
| A.A. Nevolskikh, T.P. Berezovskaya, N.A. Gorban, L.M. Kondrashova, L.N. Titova Rectal cancer with severe distal spreading | 69 |
| A.M. Kuzminov, Sh.T. Minbayev, V.yu. Korolik, L.P. Orlova, O.Yu. Fomenko, N.A. Polyakova, A.A. Safoyan, S.M. Khermez Treatment of extrasphincteric rectal fistulas with bioplastic substance application | 76 |

Information

| | |
|--|----|
| A.A. Sheptulin XIV session of German national college of gastroenterologists..... | 83 |
| A.A. Sheptulin, Yu.V. Evsyutina Discussion of <i>Helicobacter pylori</i> infection issue in reports of the 19-th United European Gastroenterology Week | 88 |

**Российский журнал
Гастроэнтерологии,
Гепатологии,
Колопроктологии**

№ 5 • Том 22 • 2012

**Russian Journal of
Gastroenterology,
Hepatology,
Coloproctology**

Volume 22 • № 5 • 2012

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 опубликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя
Ответственность за достоверность
рекламных публикаций
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

**Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала**

Главный редактор
В.Т.Ивашкин

Editor-in-chief
V.T.Ivashkin

Исполнительный директор проекта
Г.Г.Пискунов

Production Manager
G.G.Piskunov

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

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

Редакционная коллегия
Е.К.Баранская
А.О.Буеверов
С.А.Булгаков
П.С.Ветшев
О.М.Драпкина
А.В.Калинин
(зам. главного редактора)
А.В.Кононов
З.А.Лемешко
А.Ф.Логинов
И.В.Маев
М.В.Маевская
(зам. главного редактора)
И.Г.Никитин
А.В.Охлобыстин
Ю.М.Панцырев
С.И.Рапопорт
А.П.Серяков
Ю.В.Тельных
А.С.Трухманов
(зам. главного редактора)
П.В.Царьков
С.А.Чернякевич
А.А.Шептулин
(зам. главного редактора)
О.С.Шифрин

Editorial board
Ye.K.Baranskaya
A.O.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.Chernyakovich
A.A.Sheptulin
(deputy editor-in-chief)
O.S.Shifrin

Редакционный совет

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

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

Editorial council

S.A.Alexeyenko
O.Ya.Babak
E.I.Byeloborodova
E.G.Grigoryan
A.R.Zlatkina
G.F.Korot'ko
S.A.Kurilovich
V.A.Maximov
S.N.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.Pasyechnikov
S.D.Podymova
G.V.Rimarchuk
V.I.Simonenkov
A.V.Tkachev
Ye.D.Fedorov
I.L.Khalif
G.V.Tsodikov
A.V.Shaposhnikov

Khabarovsk
Kharkov
Tomsk
Yerevan
Moscow
Krasnodar
Novosibirsk
Moscow
Machachkala
Minsk
Yerevan
Moscow
Moscow
Moscow
Novosibirsk
Kharkov
Stavropol
Moscow
Moscow
Saint-Petersburg
Rostov-on-Don
Moscow
Moscow
Moscow
Rostov-on-Don

УДК 615.243.4.035

Безопасность пантопразола с позиций лекарственного взаимодействия

Е.В. Ших, Д.А. Сычев

*Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ*

Pantoprazole – safety in drug-drug interaction

E.V. Shikh, D.A. Sychev

*Chair of clinical pharmacology and internal diseases propedeutics, State educational
government-financed institution of higher professional education Sechenov
First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development*

Цель обзора. Провести сравнительный анализ путей метаболизма *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) с целью выявления препарата с минимальной степенью влияния на активность изофермента цитохрома CYP2C19 для повышения безопасности проведения комбинированной терапии с лекарственными средствами, метаболизирующими этим изоферментом.

Основные положения. Пантопразол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4, однако из всех ИПП он обладает минимальной аффинностью к этим ферментам. Первичный метаболит пантопразола (4-гидроксипантопразол, образуемый под влиянием системы CYP) далее вступает во II фазу био-

The aim of review. To carry out comparative analysis of metabolic pathways of *proton pump inhibitors* (PPI), to determine the agent with lowest effect on activity of cytochrome CYP2C19 isoenzyme for improvement of safety of combined treatment by pharmaceuticals metabolized by this isoenzyme.

Key points. Pantoprazole is metabolized by CYP2C19 and CYP3A4, however, it has the lowest affinity to these enzymes of all PPIs. The primary metabolite of pantoprazole (the CYP system product 4-hydroxy-pantoprazole) enters next cytosolic phase of biotransformation i.e. conjugation to sulfate. Second phase of pantoprazole biotransformation does not depend on cytochrome system. It explains lower degree of interac-

Ших Евгения Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: chih@mail.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Shikh Evgeniya V. – MD, PhD, professor of the chair of clinical pharmacology and internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: chih@mail.ru; Russia 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, bld. 2, presidentship of State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development.

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: Dmitry.Alex.Sychev@gmail.com; 109240, Москва, ул. Яузская, д.11, Городская клиническая больница № 23, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Sychev Dmitry A. – MD, PhD, professor of chair of clinical pharmacology and internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: Dmitry. Alex. Sychev@gmail.com; Russia 109240, Moscow, Yauzskaya street, 11, City hospital N 23, chair of clinical pharmacology and internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development.

трансформации, которая заключается в конъюгации с сульфатом и протекает в цитозоле. II фаза биотрансформации пантопразола не зависит от системы цитохромов. Этим объясняют более низкую способность пантопразола, по сравнению с другими ИПП, к взаимодействию с лекарственными препаратами, метаболизирующими CYP2C19 и CYP3A4.

Подтверждением этого является относительная безопасность комбинации клопидогрела с пантопразолом у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, продемонстрированная в клинических наблюдениях последних лет.

Заключение. Имеющиеся на сегодняшний день данные исследований *in vitro* и *in vivo* позволяют считать пантопразол (Нольпаза) наиболее безопасным для применения в комплексной терапии с целью минимизации нежелательных реакций, возникающих в результате межлекарственного взаимодействия.

Ключевые слова: пантопразол, метаболизм, ингибиторы протонной помпы, лекарственные взаимодействия.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП, PPI – Proton Pump Inhibitors), или ингибиторы Н⁺-К⁺-АТФазы – группа препаратов, блокирующих образование соляной кислоты на уровне мембранны париетальных клеток. Этот фармакологический класс превзошел все антисекреторные средства в отношении эффективности и безопасности. В 1979 г. был синтезирован первый ИПП – омепразол. Сегодня в группу ингибиторов протонного насоса входят:

- омепразол;
- лансонпразол;
- пантопразол;
- рабепразол;
- эзомепразол.

ИПП высокоэффективны при лечении кислотозависимых состояний, в первую очередь дуodenальной язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Использование блокаторов гистаминовых рецепторов обеспечивает заживление язвенного дефекта примерно в 80% случаев, а применение ИПП – более чем в 95%.

Однако в клинической практике врачу наиболее часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенту необходимо назначать одновременно ряд лекарственных средств (ЛС). Предпосылками к этому являются наличие нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и (или) безопасность монотерапии. Полипрагмазия встречается у 56% больных моложе 65 лет и у 73% старше 65 лет. Прием 2 препаратов приводит к неблагоприятным лекарственным реакциям (НЛР) вследствие межлекарственного взаимодействия у 6% пациентов, а применение 5 препаратов увеличивает их число до 50%. При приеме 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий

достигает 100% [5]. НЛР, связанные с межлекарственными взаимодействиями, могут быть причиной госпитализации в 16,6% всех поступлений в стационар [27]. У больных, принимающих более 6 ЛС, межлекарственные взаимодействия являлись причиной 59,1% всех выявленных НЛР [23].

Под взаимодействием ЛС подразумевается изменение эффективности и безопасности одного из них при одновременном или последовательном применении с другим препаратом [5]. Взаимодействие ЛС, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе *рационального комбинирования препаратов*. Однако их взаимодействие может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии, при этом говорят о *нерациональных комбинациях ЛС*. В основе таких *потенциально опасных комбинаций* лежат взаимодействия, приводящие к снижению безопасности лечения. Потенциально опасные комбинации препаратов считаются одной из серьезных клинических проблем.

Возможные механизмы лекарственных взаимодействий с участием ингибиторов протонной помпы

1. Модуляция желудочной кислотности

Повышение желудочного рН, вызванное введением ингибитора протонной помпы, является одним из возможных механизмов, лежащим в основе взаимодействий ингибиторов протонной помпы и других препаратов. Путем снижения желудочной кислотности ИПП потенциально могут изменять растворимость других лекарствен-

ных субстанций или влиять на высвобождение лекарства из препаратов, характеристики растворения которых зависят от значений рН. Этот вид взаимодействий – группоспецифический и таким образом присущ всем отдельным ингибиторам протонной помпы.

2. Взаимодействия на уровне метаболизма ингибиторов протонной помпы

2.1. Взаимодействие с трансмембранными транспортерами – системой транспортных белков, которые находятся на апикальных участках поверхностных цилиндрических клеток тонкой кишки, а также в других тканях (например, в клетках гематоэнцефалического барьера, в ткани почек или билиарной системы). В настоящее время известно большое количество лекарственных препаратов – субстратов, ингибиторов и индукторов этой транспортной системы. Наиболее изученным транспортером является Р-гликопротеин, осуществляющий «выкачивание» ЛС из энтероцита в просвет кишечника. Практически все ИПП являются субстратами Р-гликопротеина.

2.2. Взаимодействие с системой ферментов цитохрома P450 (CYP)

2.2.1. Взаимодействие с участием систем CYP в кишечнике. Угнетение активности СYP в кишечнике может вызывать изменения в пресистемном метаболизме. У человека в системе СYP кишечника преобладает изофермент СYP3A4, уровень активности которого считают важным фактором, определяющим степень биодоступности лекарств.

2.2.2. Взаимодействие с участием систем CYP в печени. Индукция или угнетение активности изоферментов СYP в печени может приводить к изменениям печеночного клиренса. ИПП метаболизируются в печени преимущественно с участием СYP2C19 и СYP3A4.

Естественно, что с клинической точки зрения исключительно важно установить: является ли взаимодействие на уровне метаболизма группоспецифическим и в равной ли степени это взаимодействие присуще каждому ингибитору протонной помпы.

Фармакокинетические взаимодействия на уровне метаболизма (биотрансформации)

Индукция ферментов метаболизма ЛС.

Препараты, повышающие активность ферментов метаболизма (чаще всего изоферментов цитохрома Р450), называются индукторами. Индукторы изоферментов цитохрома Р450 ускоряют метаболизм ЛС, что приводит к снижению их концентрации и ослаблению фармакологических эффектов. Это требует либо повышения дозы применяемого совместно с индуктором ЛС, либо замены ЛС на препарат, метаболизирующийся другими изоферментами.

ферментами. Индуцирующий эффект начинает развиваться уже через 2 дня после начала применения индуктора, достигая максимума на 7–10-й день [5].

Ингибирование ферментов метаболизма ЛС.

Препараты, снижающие активность ферментов метаболизма (чаще всего изоферментов цитохрома Р450), называются ингибиторами. Ингибиторы изоферментов цитохрома Р450 замедляют метаболизм ЛС, что приводит к увеличению их концентрации и повышению риска НЛР. Это требует либо снижения дозы применяемого совместно с ингибитором ЛС, либо замены ЛС на препарат, метаболизирующийся другими изоферментами. Ингибирующий эффект начинает развиваться в течение первых суток после начала применения ингибитора, достигая максимума на 5–7-й день. «Универсальным» ингибитором (ингибирует все изоферменты цитохрома Р450) является циметидин [5].

Прогнозировать указанные механизмы фармакокинетического взаимодействия при метаболизме ЛС можно, учитывая информацию о субстратах, ингибиторах и индукторах изоферментов цитохрома Р450 (см. таблицу).

Лекарственные взаимодействия могут являться также результатом *конкуренции субстратов*, при котором два препарата соперничают друг с другом за связывание с одним и тем же сайтом изофермента СYP. Характер и последствия такого взаимодействия зависят от относительной аффинности обоих субстратов (лекарственных средств) к сайту связывания фермента СYP: препарат с более высокой аффинностью связывается с белком, препятствуя тем самым биотрансформации субстрата с меньшей аффинностью [20]. Большинство лекарственных взаимодействий, возникающих как следствие конкурентного ингибирования цитохромов, опосредованы изоферментами двух основных локусов – тонкой кишки и печени.

Метаболизм ИПП

Метаболизм лекарственных препаратов (рис. 1) позволяет сделать их более гидрофильными и легче секрецируемыми с мочой или желчью. Большинство медикаментозных средств подвергаются I фазе метаболизма, реакции которой катализируют белки системы СYP; в результате образуются продукты биотрансформации, которые либо сразу элиминируются через почки, либо трансформируются в ходе II фазы и лишь затем выводятся [21].

Белки системы СYP представляют собой обширное семейство изоферментов, которые обнаруживаются преимущественно в гепатоцитах и энтероцитах тонкой кишки, а также в ткани почек, легких, головного мозга и других органов. Большинство реакций метаболизма лекарственных препаратов у человека опосредованы 6 изо-

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся с участием изоферментов цитохрома CYP2C19

| Лекарственное средство | Метаболизирующий изофермент цитохрома P450 | Ингибируемый изофермент цитохрома P450 | Индуцируемый изофермент цитохрома P450 |
|------------------------|---|---|---|
| R-варфарин | CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 | — | — |
| S-варварин | CYP2C9 | — | — |
| S-мефенитоин | CYP2B6, CYP2C19 | — | — |
| Амитриптилин | CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 | — | — |
| Вальпроевая кислота | CYP2C19 | — | — |
| Гексобарбитал | CYP2C19, CYP2C9 | — | — |
| Диазепам | CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8, CYP3A4 | — | — |
| Имипрамин | CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 | — | — |
| Индометацин | CYP2C9, CYP2C19 | CYP2C9 | — |
| Карбамазепин | CYP3A4 | — | CYP3A4, CYP2C19 |
| Кетоконазол | CYP3A4 | CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 | — |
| Кломипрамин | CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 | CYP2D6 | — |
| Лансопразол | CYP2C19, CYP3A4 | — | — |
| Мефенитоин | CYP2C19 | — | — |
| Нелфинавир | CYP3A4, CYP2C19 | CYP3A4 | — |
| Пароксетин | CYP2D6 | CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 | — |
| Преднизон | CYP3A4 | — | CYP2C19 |
| Прогестерон | CYP3A4, CYP2C19 | — | — |
| Прогуанил | CYP2C18, CYP2C19 | — | — |
| Пропранолол | CYP1A2, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 | — | — |
| Ритонавир | CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 | CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 | CYP1A2 |
| Рифампин | CYP3A4 | — | CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, CYP2C19 |
| Толбутамид | CYP2C8, CYP2C9 | CYP2C19 | — |
| Фенитоин | CYP2C19, CYP2C9 | — | CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 |
| Флувоксамин | CYP2D6 | CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 | — |
| Хлорамфеникол | — | CYP3A4, CYP2C19 | — |

ферментами CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Результаты недавних исследований позволяют предположить, что эти ферменты катализируют процессы биотрансформации, лежащие в основе большинства клинически значимых лекарственных взаимодействий [25].

Омепразол метаболизируется практически полностью, т. е. в неизмененном виде этот препарат почти не экскретируется с мочой или калом [13]. Ключевой реакцией I фазы метаболизма является образование 5-гидроксимепразола,

катализируемое CYP2C19 и CYP3A4. Кроме того, под действием CYP2C19 омепразол превращается в омепразола гидросульфон, а под действием CYP3A4 – в омепразола сульфон [7]. По данным исследований *in vitro* аффинность омепразола к CYP2C19 почти в 10 раз больше, чем к CYP3A4. Также установлено, что омепразол является слабым ингибитором CYP2D6 [19].

Эзомепразол, являясь первым ингибитором протонной помпы, созданным как моноизомер, существенно отличается по метаболизму от других

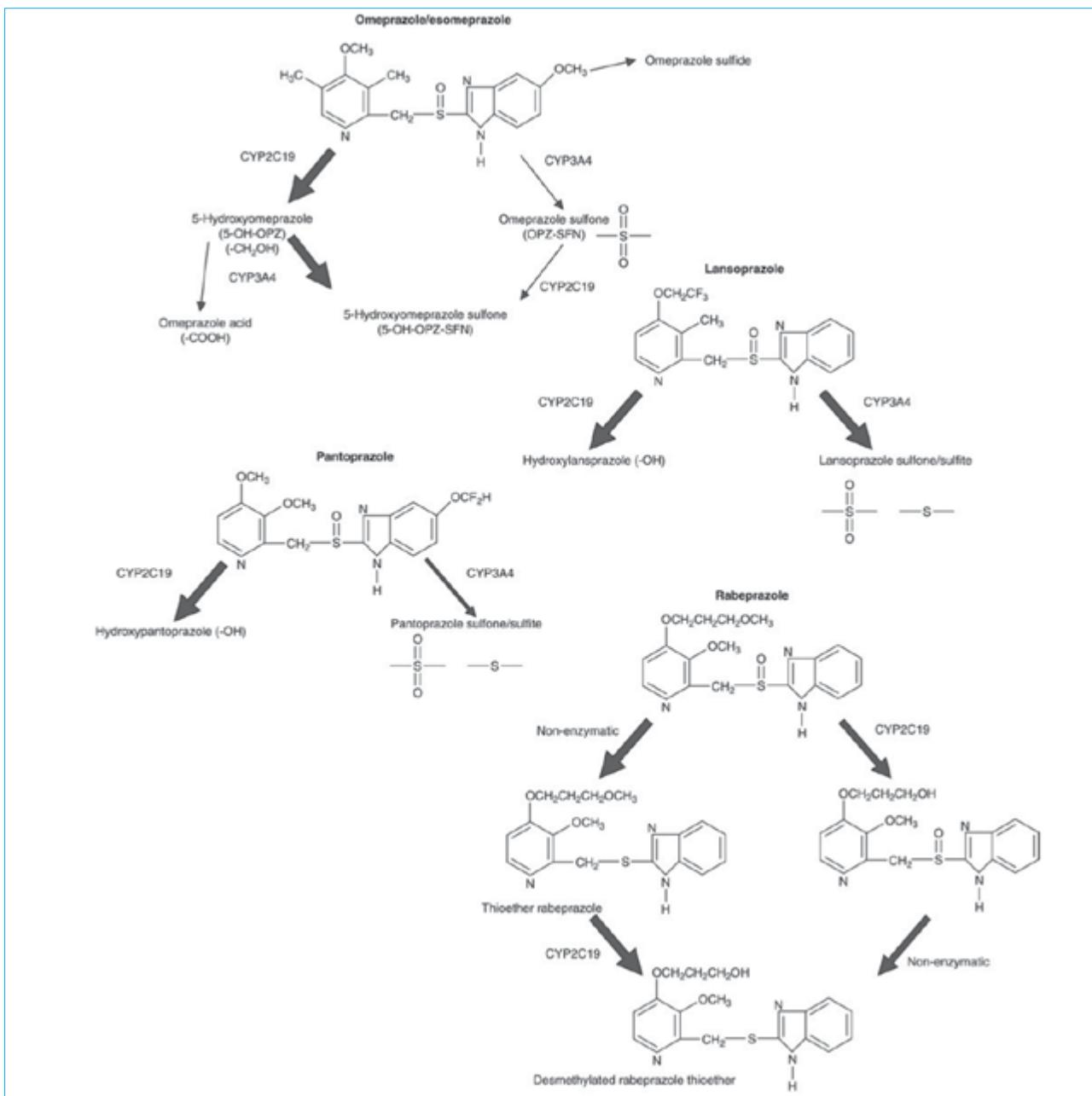


Рис. 1. Особенности метаболизма различных ИПП

препарата этого класса. Стереоизомеры (соединения, молекулы которых имеют одинаковую последовательность химических связей атомов, но различное расположение этих атомов относительно друг друга в пространстве) могут отличаться по биологической активности.

Для описания пары энантиомеров (стереоизомеров, молекулы которых относятся между собой как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение) существует общепринятая номенклатура, опирающаяся на расположение химических групп вокруг специального атома в молекуле (так называемого хирального центра). Пары оптических изомеров обозначаются как R (rectus,

«правый или по часовой стрелке») и S (sinister, «левый или против часовой стрелки»).

Эзомепразол – это S-изомер омепразола, единственный из имеющихся в настоящее время ингибиторов протонной помпы, существующий как чистый оптический изомер. Все другие представители этого класса являются смесью R- и S-изомеров в равной пропорции (рацемат). Важно отметить, что взаимодействие фермента и субстрата стереоселективно, и метаболизм ингибиторов протонной помпы также стереоселективен. Являющийся S-изомером эзомепразол метаболизируется CYP2C19 на 73%. При этом 27% препарата превращается в 5-гидрокси-метаболит, а

46% – в 5-О-десметил-метаболит. Остальные 27% метаболизируются через CYP3A4 до сульфона.

Эзомепразол (и в меньшей степени рацемический омепразол) ингибит собственный метabolizm под действием CYP2C19 [11], что необходимо принимать во внимание, оценивая возможные лекарственные взаимодействия с участием этого ИПП.

Пантопразол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4, но из всех ИПП он обладает минимальной аффинностью к этим ферментам [26]. Несмотря на то, что первый метаболический шаг пантопразола, как и других ИПП, связан с CYP2C19 и CYP3A4, впоследствии его метabolizm имеет свои особенности. В отличие от большинства продуктов биотрансформации I фазы других ИПП первичный метаболит пантопразола (4-гидроксипантопразол, образуемый под влиянием системы CYP) далее вступает во II фазу биотрансформации, которая заключается в конъюгации с сульфатом и протекает в цитозоле. II фаза биотрансформации пантопразола не зависит от системы цитохромов. Такой конъюгацией (относительно ненасыщаемый путь метabolизма лекарств) зачастую объясняют более низкую способность пантопразола (по сравнению с другими ИПП) к взаимодействию с лекарственными препаратами, метаболизирующими CYP2C19 и CYP3A4 [20].

X.O. Li и соавт. сравнивали эффективность и специфичность пяти используемых сегодня в клинической практике ИПП как ингибиторов четырех ферментов CYP (2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) на препаратах печеночных микросом человека, обработанных рекомбинантным CYP2C19. Профиль суппрессии во всех случаях оказался одинаковым, при этом лансопразол проявил себя как наиболее мощный ингибитор CYP2C19, а пантопразол – как наименее мощный. В данном исследовании пантопразол зарекомендовал себя как относительно мощный ингибитор CYP2C9 ($K_i = 6 \text{ мкМ}$ [17]).

Однако экспериментально установленное наличие мощного конкурентного ингибиции CYP2C9 под действием пантопразола (продемонстрированное с помощью 4'-гидроксилирования диклофенака как маркерной реакции на активность CYP2C9) никак не проявляется клинически. Доказано, что *in vivo* пантопразол не оказывает влияния на фармакокинетику диклофенака ни за счет конкурирования с CYP2C9, ни за счет ослабления секреции соляной кислоты. Диклофенак также не затрагивает фармакокинетику пантопразола [8].

Исследования с кофеином подтвердили отсутствие индукции пантопразолом CYP1A2.

Курсовой прием пантопразола здоровыми добровольцами в течение недели в дозе 40 мг не привел к значимому изменению экскреции с мочой D-глюкуроновой кислоты и 6-кортизола, что

подтверждает отсутствие влияния пантопразола на активность CYP3A [16].

Лансопразол метаболизируется преимущественно изоферментами CYP2C19 и CYP3A4 [22]. Согласно данным опытов *in vitro*, лансопразол и омепразол конкурентно ингибируют CYP2C19 в равной степени.

Кроме того, показано, что лансопразол может достаточно сильно ингибировать CYP2D6 [15], что теоретически делает возможным его взаимодействие с лекарственными средствами, метаболизирующими этим цитохромом.

Рабепразол. Основной путь метabolизма рабепразола – неферментативное восстановление до тиоэфира [12]. Следовательно, реакции окислительного метabolизма, катализируемые CYP2C19 и CYP3A4, играют минимальную роль в процессах биотрансформации этого препарата. Более того, результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что рабепразол обладает достаточно низким потенциалом блокировать CYP2C19. Однако при изучении ингибиующего потенциала ИПП на CYP2C19 с использованием модели микросом печени человека и рекомбинантных установлена, что ингибирующая концентрация пантопразола более чем в 3 раза превышает ингибирующую концентрацию рабепразола (S-терphenytoin). Эти экспериментальные данные позволяют предположить наличие более высокой способности рабепразола по сравнению с пантопразолом участвовать во взаимодействии с лекарственными средствами, метаболизирующими CYP2C19 [7, 17].

Таким образом, особенности метabolизма пантопразола позволяют сделать предположение о том, что среди ИПП именно пантопразол является наиболее безопасным препаратом при необходимости проведения комбинированной лекарственной терапии [14].

Взаимодействие пантопразола на уровне метabolизма при применении в сочетании с другими лекарственными средствами

В исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев и пациентов, продемонстрировано отсутствие значимых взаимодействий на уровне метabolизма при применении пантопразола в комбинации с антацидами, феназоном (антипирином), кофеином, карбамазепином, цинакальцетом, кларитромицином, циклоспорином, диазепамом, диклофенаком, β -ацетилдигоксином, этанолом, глибенкламидом, натрия левотироксином, метопрололом, напроксеном, нифедипином замедленного высвобождения, пероральными контрацептивами, фенпрокумоном, фенитоином, пироксикамом, такролимусом, теофилином или варфарином [2].

В исследовании, проведенном G.M. Ferron и соавт., показано незначительное взаимодействие между пантопразолом в дозе 40 мг и цизапридом – 20 мг, которое не имело клинически значимых эффектов [10].

Имеется сообщение о случае тяжелой миалгии после инъекций метотрексата в дозе 15 мг у пациента с лимфомой, принимавшего пантопразол в дозе 20 мг/сут по поводу пищевода Барретта. Авторы обнаружили, что общее воздействие (AUC144) метаболита метотрексата – 7-гидроксиметотрексата увеличивалось приблизительно на 70% после введения препарата вместе с пантопразолом по сравнению с монотерапией метотрексатом. Период полувыведения этого метаболита удваивался (81,4 ч по сравнению с 36,4 ч), свидетельствуя о том, что данное лекарственное взаимодействие влияет на скорость выведения почками, а не на метabolизм [28]. Вместе с тем остается неясным, обусловлен ли этот эффект ингибитором протонной помпы или иными факторами. Отсутствуют и другие сообщения о подобных случаях при применении пантопразола.

Пантопразол не влиял на содержание циклоспорина у реципиентов почечных трансплантатов [18], его можно назначать им без риска влияния на иммуносупрессивную терапию циклоспорином.

В одной из недавно опубликованных работ сравнивали влияние многократного приема пантопразола в дозе 40 мг и эзомепразола – 40 мг на фармакокинетику диазепама после его однократного применения в дозе 0,1 мг/кг. AUC120 для диазепама была на 28% выше при одновременном применении эзомепразола, чем пантопразола. В ранее проведенных исследованиях отмечено позднее (более 12 ч) повышение концентрации диазепама, но различия в значениях C_{max} указывали также на раннее увеличение (приблизительно на 34%) содержания диазепама в случае его приема с эзомепразолом – в отличие от приема с пантопразолом, что вызывало явные фармакодинамические эффекты. Клинические проявления, такие как изменение времени реакции выбора и частоты случаев микросна, были значительно более выражены при приеме вместе с эзомепразолом ($p<0,0028$ и $p<0,0073$ соответственно) [9].

Итак, результаты обширных исследований продемонстрировали низкую способность пантопразола вступать во взаимодействие с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма.

Прогнозируемые нежелательные взаимодействия ИПП и пути их минимизации

Все ИПП подвергаются интенсивному метаболизму в печени преимущественно под влиянием изофермента CYP2C19. Наряду с последним в их метаболизме принимают участие и другие изофер-

менты, в частности CYP3A4. Меньшее сродство к CYP2C19 и CYP3A4 по сравнению с другими ИПП имеет пантопразол [14]. Он трансформируется в основном под влиянием сульфотрансферазы – фермента, не относящегося к системе цитохрома P450. В связи с этим обоснованно предположение о том, что из числа ИПП именно пантопразол наиболее безопасен при необходимости проведения комбинированной терапии с назначением лекарственных препаратов, метаболизирующихся CYP2C19 (см. таблицу).

Подтверждением этого является относительная безопасность сочетания *клопидогрела* с пантопразолом при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, продемонстрированная в клинических наблюдениях последних лет.

Доказанная эффективность антитромбоцитарной терапии сделала ее необходимым компонентом долгосрочного лечения больных, перенесших острый коронарный синдром, и пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (стентирования коронарных сосудов). Традиционно с этой целью применяются ацетилсалациловая кислота и клопидогрел, комбинированное назначение которых снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в том числе опасность повторного инфаркта миокарда, тромбоза стента и смерти.

Между тем двойная антитромбоцитарная терапия обладает не только преимуществами, но и недостатками, среди которых наиболее значимы осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, прежде всего гастроинтестинальные кровотечения. Как показали исследования, снизить вероятность гастроинтестинальных кровотечений, связанных с двойной антитромбоцитарной терапией, позволяет применение фармакологической защиты в виде ингибиторов протонной помпы.

На 32-й ежегодной конференции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions – SCAI) были представлены материалы, свидетельствующие о том, что использование клопидогрела под фармакологическим прикрытием некоторых ИПП значительно повышает риск возникновения у пациентов значительных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Вывод сделан по результатам широкомасштабного исследования, проведенного в США при анализе базы данных Medco, касавшихся риска осложнений при одновременном приеме ИПП и клопидогрела после проведенного стентирования.

Установлено, что опасность возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений у больных, принимавших ИПП совместно с клопидогрелом ($n=9862$), достигала 25%, в то время как у не принимавших ИПП ($n=6828$) – 17,9%. В связи с этим SCAI выпустило официальное заявление, в котором говорится

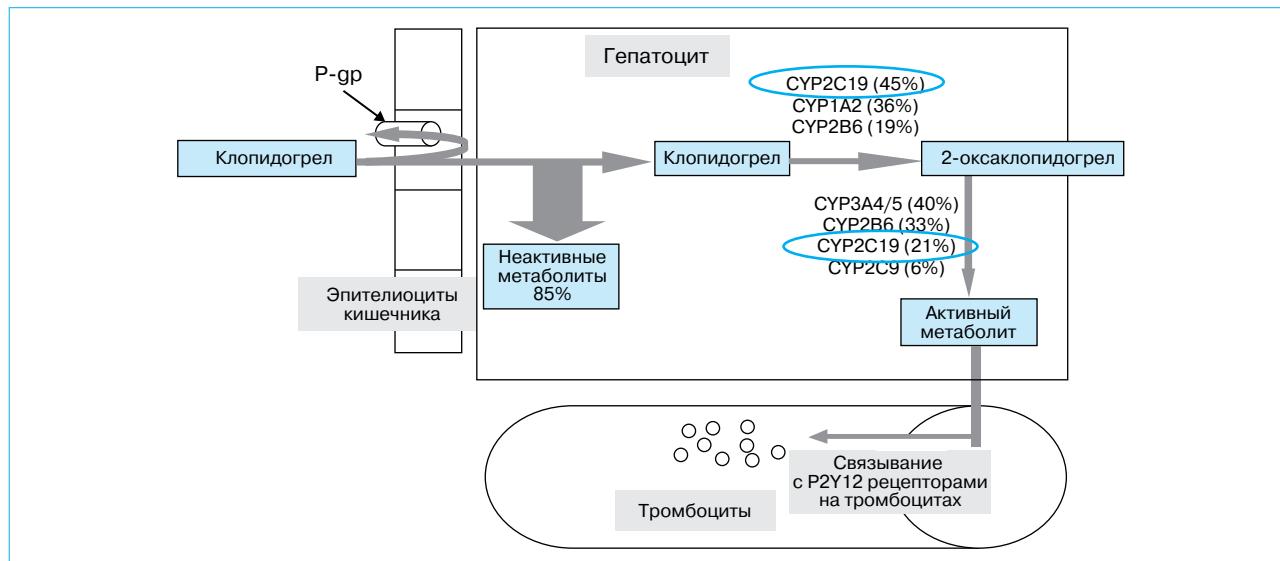


Рис. 2. Механизм взаимодействия клопидогрела с ИПП (омепразолом и эзопразолом)

о необходимости дополнительного изучения данной проблемы.

Опубликованные в 2009 г. результаты популяционного когортного исследования типа случай–контроль среди жителей Онтарио в возрасте 66 лет и старше ($n=13\,636$), которые начали прием клопидогрела с ИПП после окончания стационарного лечения по поводу *острого инфаркта миокарда* (ОИМ), продемонстрировали отсутствие связи приема пантопразола с повторным ОИМ (ОШ 1,02, 95% ДИ 0,70–1,47). Напротив, прием других ИПП с клопидогрелом был ассоциирован с повышением риска рецидива ОИМ в течение 90 дней после выписки из стационара на 40% (ОШ 1,40, 95% ДИ 1,10–1,77).

FDA сообщает о вероятности уменьшения эффекта клопидогрела при приеме ИПП (омепразола) и о нежелательности использования такой комбинации. Поэтому сопутствующую терапию клопидогрелом и ИПП (кроме пантопразола) рекомендуется по возможности ограничить.

European Medicines Agency в опубликованном письме признает, что есть достаточно данных, свидетельствующих о том, что омепразол имеет значимое лекарственное взаимодействие с клопидогрелом, которое должно быть внесено в инструкцию по применению лекарственных средств [30].

Все используемые в настоящее время ИПП (омепразол, эзомепразол, пантопразол, рабепразол, лансопразол, дексланспразол) преобразуются в активные формы в кислой среде париетальных клеток желудка и метаболизируются системой цитохрома Р450 (чаще всего изоферментами CYP2C19 и CYP3A4), конкурентно ингибируя активность этих ферментов в отношении других лекарственных препаратов [17]. Константы ингибирования метаболизма CYP3A4 для всех ИПП,

определенные *in vitro*, превышают плазменные концентрации, достижимые препаратами *in vivo* [22, 24]. Поэтому клинически значимой является конкуренция клопидогрела и ИПП только за CYP2C19-опосредованный метаболизм. Именно CYP2C19 в печени является главным изоферментом, который преобразует клопидогрел (изначально не является активным соединением) в активный метаболит, который, попадая в кровь, блокирует рецепторы к АДФ на тромбоцитах и вызывает антиагрегантный эффект, который и способствует профилактике тромбозов.

В условиях применения вместе с клопидогрелом ИПП, которые имеют аффинность к CYP2C19, происходит угнетение образования активного метаболита клопидогрела и ослабление антиагрегантного действия. Конкретно этим обусловлен рост сердечно-сосудистых событий тромботического генеза при применении подобного рода комбинаций.

Однако степень аффинности разных представителей групп ИПП к CYP2C19 различна, что и обуславливает разную степень взаимодействия этих препаратов с другими лекарственными средствами, метаболизирующими данным изоферментом, и чем выше этот аффинитет, тем более значимым является взаимодействие с клопидогрелом. Наибольший аффинитет к CYP2C19 характерен для омепразола и эзопразола, наименьший – для пантопразола [14]. В связи со сказанным FDA считает нецелесообразным совместный прием клопидогрела с омепразолом или эзопразолом и в качестве альтернативы рекомендует применять пантопразол, который практически не взаимодействует с клопидогрелом [29]. Соответствующие предупреждения и рекомендации уже внесены в инструкцию по медицинскому применению клопидогрела (рис. 2).

Имеющиеся на сегодняшний день данные исследований *in vitro* и *in vivo* позволяют считать пантопразол наиболее безопасным для применения в комплексной терапии с целью уменьшения нежелательных реакций, возникающих в результате межлекарственного взаимодействия. Наиболее часто назначаемым на территории России пантопразолом является нольпаза.

При необходимости комбинированной терапии, в состав которой входит ИПП и лекарственный препарат, метаболизирующийся с участием цитохрома CYP2C19 (см. таблицу), с целью минимизации риска возникновения межлекарственного взаимодействия в качестве ИПП следует применять пантопразол (нольпазу).

Список литературы

1. Блюме Х., Донат Ф., Варнке А., Шуг Б.С. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы: Реф. канд. мед. наук. Е.Б. Третьяк.
1. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. «Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors»: Rev. Ye.B. Tretyak MD.
2. Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 8.
2. Bordin D.S. Treatment safety as criterion of proton pump inhibitor choice for gastroesophageal reflux disease // Consilium Medicum. – 2010. – Vol. 12, N 8.
3. Исаков В.А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении // Клин. фармакол. тер. – 2004. – № 13 (1).
3. Isakov V.A. Safety of proton pump inhibitors at long-term application // Klin. farmakol. ter. – 2004. – N 13 (1).
4. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.
4. Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramen-skaya G.V. Metabolism of pharmaceuticals: scientific bases of the personalized medicine. – M.: GEOTAR-Media, 2008. – 304 p.
5. Милюхина Г. Безопасность антитромбоцитарной терапии: выбор ингибитора протонной помпы. Medicine Review 2012; 2 (20):42–5.
5. Milyukhina G. Safety of antiplatelet therapy: proton pump inhibitor choice. Medicine Review 2012; 2(20): 42–5.
6. Abelo A, Andersson TB, Antonsson M, et al. Steroselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. Drug Metab Dispos 2000, 972.
6. Andersson T, Miners JO, Veronese ME, et al. Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating omeprazole metabolism. Br J Clin Pharmacol 1993; 36:521–30.
8. Bliesath H, Huber R, Steinijans VW, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between pantoprazole and diclofenac. Int J Clin Pharmacol Ther 1996; 34:152–6.
9. Drewelow B, Schaffler K, Reitmeir P. Superior interaction profile of pantoprazole vs esomeprazole after single dose diazepam regarding pharmacodynamic (PD) and kinetic (PK) parameters. Can J Gastroenterol 2006; 20 suppl. A:144
10. Ferron GM, Paul JC, Fruncillo RJ, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between oral pantoprazole and cisapride in healthy adults. J Clin Pharmacol 1999; 39:945–50.
11. Hassan-lin M, Andersson T, Niazi M, et al. A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S–omeprazole (esomeprazole) and R–omeprazole, in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 2005; 60:779–84.
12. Horai Y, Kimura M, Furue H, et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP 2C19 genotypes. Aliment Pharmcol Ther 2001; 15:793–803.
13. Howden CW. Clinical pharmacology of omeprazole. Clin Pharmacokinet 1991; 20:38–49.
14. Huber R, Hartmann M, Bliesath H, et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. Int J Clin Pharmacol Therapeut 1996; 34:185–94.
15. Ko J, Sukhova N, et al. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. Drug Metab Dispos 1997; 25 (7), 853–62.
16. Steinijans V.W., Huber R., Hartmann M. et al. Lack of pantoprazole drug interaction in man: an updated review. Int J Clin Pharmacol and Therapeutics 1996; 34, suppl 1, 33–50.
17. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos 2004; 32:821–7.
18. Lorf T, Ramadori G, Ringe B, et al. Pantoprazole does not affect cyclosporin A blood concentration in kidney-transplant patients. Eur J Clin Pharmacol 2000; 55:733–5.
19. Robinson M., Horn J. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. What the Practising Physician Needs to Know. Drugs 2003; 63 (24):2739–54.
20. Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8, suppl. 1:21–5.
21. Meyer UA. Overview of enzymes of drug metabolism. J Pharmacokinet Biopharm 1996; 24:449–59.
22. Pearce RE, Rodrigues AD, Goldstein JA, et al. Identification of the human P450 enzymes involved in lansoprazole metabolism. J Pharmacol Exp Ther 1996; 277:805–16.
23. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004; 329 (7456):15–9.
24. Pump Inhibitors. What the practising physician needs to know. Drugs 2003; 63 (24):2739–54.
25. Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: proteins, pumps, and P-450s. J Am Acad Dermatol 2002; 47:467–84.
26. Simon WA. Pantoprazole: which cytochrome P450 isoenzymes are involved in its biotransformation? [abstract]. Gut 1995; 37:1177.
27. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. Br J Clin Pharmacol. 2011; 71 (5):684–700.
28. Troger U, Stotzel B, Martens-Lobenhoffer J, et al. Severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. BMJ 2002; 324:1497.
29. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm.
30. 17/03/2010. EMA 174948/2010. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors.

УДК [616.33-008.17-031:611.329](063)

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

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

И.В. Маев, Г.Л. Юрненев, Г.А. Бусарова

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

Gastroesophageal reflux disease

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

I.V. Mayev, G.L. Yurenev, G.A. Busarova

Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution
of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry»

Цель обзора. Провести анализ публикаций по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с акцентом на материалы XVII Российской гастроэнтерологической недели 10–12 октября 2011 г.

Основные положения. ГЭРБ представляет собой одну из самых актуальных проблем современной гастроэнтерологии в связи с ее высокой распространенностью, частыми обострениями, значительным ухудшением качества жизни больных. Трудности распознавания нередко связаны с внепищеводными масками заболевания. Несвоевременная диагностика ГЭРБ и недостаточная эффективность предлагаемых схем лечения приводят к прогрессированию болезни и развитию таких осложнений, как кровотечение из язв пищевода, стриктуры пищевода, пищевод Барретта, формирование adenокарциномы.

The aim of review. To review publications on gastroesophageal reflux disease (GERD) with the accent on data of XVII Russian gastroenterological week, October 10–12, 2011.

Original positions. GERD is one of the most actual problems of modern gastroenterology due to its high prevalence, frequent relapses, and significant deterioration of patients' quality of life. Difficulties of recognition are quite often related to extraesophageal masks of disease. Delayed diagnostics of GERD and poor efficacy of proposed modes of treatment result in disease progression and development of such complications, as esophageal ulcerative bleeding, strictures of the esophagus, Barret's esophagus, development of adenocarcinoma.

Conclusion. At the present stage there are many unresolved questions of etiopathogenesis, patho-

Маев Игорь Вениаминович — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Mayev Igor V. — corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, MD, PhD, professor, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry».

Юренев Георгий Леонидович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: yurennev@list.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Yurenev Georgy L. — MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry». Contact information: yurennev@list.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20, bld. 1

Бусарова Галина Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: galinabesarova@yandex.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Busarova Galina A. — MD, senior lecturer of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry». Contact information: galinabesarova@yandex.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20, bld. 1

Заключение. На современном этапе остается много нерешенных вопросов этиопатогенеза, патоморфологии, диагностики и лечения ГЭРБ, что требует дальнейших научных исследований, совершенствования методов диагностики, разработки новых лекарственных препаратов и схем терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патогенез, диагностика, внепищеводные проявления и осложнения ГЭРБ, лечение.

morphology, diagnostics and treatment of GERD that requires further studies, improvement of diagnostics methods, development of new drugs and modes of treatment.

Key words: gastroesophageal reflux disease, pathogenesis, diagnostics, extraesophageal manifestations and complications of GERD, treatment.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой одну из самых актуальных проблем современной внутренней медицины и гастроэнтерологии. Актуальность обусловлена высокой распространностью заболевания, значительным ухудшением качества жизни больных, развитием тяжелых осложнений [13]. В связи с этим указанной проблеме посвящено большое количество работ как зарубежных, так и отечественных авторов.

Последние международные рекомендации (Монреальский консенсус, 2006) предлагают рассматривать ГЭРБ как состояние, развивающееся в том случае, когда рефлюкс содергимого желудка вызывает беспокоящие пациента симптомы и/или осложнения [57].

Распространенность изжоги, являющейся основным симптомом ГЭРБ, у взрослого населения России составляет 40–60% [13, 24]. Однако при использовании для диагностики болезни более строгих критериев опросника клиники Мэйо (наличие изжоги и/или регургитации 1 раз в неделю или чаще в течение последних 12 мес) данный показатель в городах России составляет 13,3%, а в Москве – 23,6% (исследование МЭГРЕ) [20]. Частота эзофагита в общей популяции населения оценивается в 5–6% [13]. Российские данные о распространенности ГЭРБ сопоставимы с результатами, полученными в странах Западной Европы, Северной и Южной Америки (10–20%) и превышают частоту встречаемости рассматриваемого заболевания в странах Азии – 5% [50].

При ГЭРБ нередко развиваются такие осложнения, как язвы, кровотечения, стриктуры, *пищевод Барретта* (ПБ), *аденокарцинома пищевода* (АП). Так, у 2% пациентов с эрозивно-язвенными поражениями наблюдаются кровотечения, а у 2–20% больных формируются пептические стриктуры. ПБ относится к наиболее опасным осложнениям ГЭРБ, так как на его фоне возрастает риск развития АП, частота возникновения которой за последние 20 лет увеличилась в 3–3,5 раза. Кроме того, по сообщениям ряда авторов, ГЭРБ способствует возникновению рака гортани [49, 52, 54].

Е.В. Онучина, С.И. Брикова [32] провели анализ частоты развития осложнений ГЭРБ у больных разных возрастных групп. В стационар-

ных условиях были обследованы 1100 человек в возрасте от 60 до 75 лет (средний $69,0 \pm 5,9$ года) и 453 пациента в возрасте от 36 до 60 лет (средний $45,6 \pm 9,4$ года). Общее число осложнений у пожилых больных достигло 14,5%, а в группе зрелого возраста этот показатель составил только 5,7% ($p < 0,001$). Анализ отдельных осложнений выявил наибольшее влияние возрастного фактора для возникновения язв по сравнению со стриктурами и кровотечениями. Полученные данные показали, что ГЭРБ у пожилых пациентов является тяжелым заболеванием, ассоциированным (особенно при эрозивной форме) с повышенным риском развития осложнений.

В основе **этиопатогенеза** ГЭРБ лежит патологический *гастроэзофагеальный рефлюкс* (ГЭР), который возникает вследствие недостаточности запирательного аппарата кардии, т. е. нарушения барьерной функции гастроэзофагеального соединения и *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС). Это может быть связано с наличием *грыжи пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД), учащением спонтанных расслаблений (релаксаций), а также со снижением давления в НПС. Повреждающие свойства рефлюксата, которые определяются его составом (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолицептин, панкреатические ферменты и др.), могут способствовать возникновению симптомов и развитию как катаральных изменений, так и эрозий и язв на *слизистой оболочке пищевода* (СОП). Важным фактором патогенеза ГЭРБ считается снижение клиренса пищевода и нарушение защитной системы СОП. Возникновению ГЭР способствует повышение внутрибрюшного (ожирение, беременность) и внутрижелудочного давления (желудочный стаз, дуоденостаз функциональной или органической природы).

С патофизиологической точки зрения ГЭРБ – это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [13, 15, 19, 23, 44, 48].

О.В. Кокуева и соавт. [18] изучали зависимость эндоскопических изменений *слизистой оболочки* (СО) верхнего отдела ЖКТ от состояния статуса питания. Было показано, что у больных

с ожирением I степени по сравнению с пациентами, имеющими нормальный *индекс массы тела* (ИМТ) или недостаточность питания, чаще наблюдаются катаральные и эрозивные изменения пищевода, а также недостаточность кардии. По мнению авторов, это указывает на то, что ожирение может служить фактором риска формирования рефлюкс-эзофагита, а состояние статуса питания целесообразно учитывать при лечении больных с патологией СОП.

Определенный интерес представляет работа А.В. Васютина и В.В. Цуканова [7], которые изучали частоту изжоги у детей в семьях родителей с аналогичной патологией, эрозивным эзофагитом и *язвенной болезнью* (ЯБ). Эпидемиологический скрининг изжоги осуществлен одномоментным (поперечным) методом у детей-европеоидов школьного возраста и их родителей в п. Атаманово Сухобузимского района Красноярского края. Клинический осмотр с выполнением *эзофаго-страдоуденоскопии* (ЭГДС) и документированием результатов в специально разработанной анкете был проведен у 328 школьников (163 мальчика и 165 девочек) и 529 родителей (256 мужчин и 273 женщины). Обследованием было охвачено 93,7% семей, проживающих в данном поселке. Установлено, что распространность изжоги у детей равнялась 26,5%, еженедельной изжоги – 2,7%, при эндоскопическом исследовании эрозий и язв пищевода не выявлено. Распространенность изжоги у родителей составила 43,2%, еженедельной изжоги – 13,4%, эрозивного эзофагита – 5,4%. В семьях, где родители жаловались на изжогу, у детей она регистрировалась чаще (35,5%), чем в семьях, в которых у родителей не отмечалось данного симптома (18,8%). При наличии у родителей эрозивного эзофагита частота изжоги у детей составила 80%, еженедельной изжоги – 26,7%, а при его отсутствии – соответственно 24 и 1,9% ($p<0,001$). Изжога у детей в семьях родителей с ЯБ также наблюдалась чаще, чем в семьях родителей без ЯБ. Таким образом, авторами была обнаружена связь изжоги у детей с наличием изжоги, эзофагита и ЯБ у их родителей. Мы считаем, что полученные данные позволяют думать о семейных диетических погрешностях, которым в равной мере подвержены и родители, и дети, либо предположить наследственную предрасположенность при ГЭРБ.

Н.В. Буторина и соавт. [5] изучали состояние обмена коллагена при обострении ГЭРБ. Обследовано 62 ребенка с данной патологией (группа наблюдения) в возрасте от 9 до 17 лет. Группу сравнения составили 32 ребенка с хроническим гастродуоденитом. В верификации ГЭРБ помимо общеклинических параметров использовались результаты ЭГДС. Проведено исследование содержания в желудочном соке свободного гидроксипролина и пептидосвязанного гидроксипролина,

которые считаются показателями распада коллагена СО пищевода и желудка. У всех детей с ГЭРБ диагностирован эзофагит. Проведенные исследования показали, что у детей с ГЭРБ выражены воспалительные морфологические изменения СО пищевода и гастродуоденального отдела. На этом фоне наблюдается повышенный распад белка коллагена, выполняющего важную пластическую и защитную функцию в слизистой оболочке.

Классификация ГЭРБ (в соответствии с международным научно обоснованным Монреальским соглашением 2006 г.) делит проявления заболевания на пищеводные и внепищеводные. Эзофагеальные синдромы включают типичный рефлюксный синдром (изжога, регургитация, отрыжка, дисфагия, одинофагия и др.), синдром рефлюксной боли в грудной клетке, а также синдромы с поражением пищевода (рефлюкс-эзофагит, пептическая стриктура пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома). Внепищеводные проявления подразделяются на синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена (кашель, ларингит, бронхиальная астма, эрозии зубной эмали), и синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается (фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит) [57].

В целом внепищеводные проявления классифицируются на бронхолегочные, оториноларингологические, стоматологические, кардиологические, анемические, неврологические. К основным механизмам, участвующим в развитии патологических процессов близлежащих органов, относят: 1) непосредственное воздействие желудочного содержимого; 2) возникновение вегетативных расстройств при ГЭРБ вследствие реализуемого через ветви блуждающего нерва рефлекса между пищеводом, легкими и сердцем, что приводит к развитию кардиопульмональных симптомов [25, 46].

Ряд работ, представленных на XVII Российской гастронеделе, был посвящен внепищеводным маскам ГЭРБ. Так, Е.Б. Клестер, Г.И. Орешкина [17] изучали особенности течения ГЭРБ у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Авторами проведены углубленные клинические наблюдения за 54 пациентами в фазе обострения ХОБЛ. Всем обследуемым проводилась ЭГДС в связи с жалобами на диспептические расстройства. В соответствии с модифицированной классификацией Савари–Миллера эзофагит I степени тяжести был визуализирован у 24,1%, II – у 22,2%, III – у 18,5%, IV – у 31,5%, V – у 3,7% больных. У 68,5% пациентов диагностирована недостаточность кардии, у 77,8% – ГПОД. На изжогу жаловались все обследуемые, на отрыжку кислым – 83,3%, неприятные ощущения за грудной отмечены в 63% случаев, болезненное и затрудненное прохождение пищи – в 38,9%. При тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ выраженность симптомов ГЭРБ была наибольшей. Исследования

показали, что у всех больных при наличии диспептических жалоб выявлялась эндоскопически позитивная ГЭРБ. Частота и степень выраженности изменений зависели от степени тяжести ХОБЛ, наличия дыхательной недостаточности, использования в лечении метилксантинов и антихолинергических средств. Клинические проявления ХОБЛ (кашель, одышка) уменьшались при назначении ингибиторов протонной помпы (ИПП).

В.М. Лосев и соавт. [22] наблюдали в динамике 32 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), протекавшим на фоне ГЭРБ (у 71,8% была ее неэрозивная форма). Авторы сделали вывод о целесообразности выполнения ЭГДС, 24-часовой внутрипищеводной рН-метрии при наличии у пациентов с ХГП жалоб на изжогу, учитывая тот факт, что ГЭР является патогенетическим фактором развития воспалительных заболеваний пародонта. В случаях сочетания ХГП и ГЭРБ в программу комплексной терапии рекомендовалось включать прием прокинетиков (особенно мотилиума и ганатона).

Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина [39] обследовали 53 пациентов с ГЭРБ, у которых наряду с наличием эзофагеального синдрома (типичный рефлюксный синдром) присутствовал халитоз, который является частым клиническим экстравезофагеальным проявлением ГЭРБ, сопровождающим классические симптомы этого заболевания, — изжогу и регургитацию. Авторы рекомендуют назначение кислотосупрессивной терапии для устранения халитоза.

Работа И.В. Маева и соавт. [26] посвящена изучению взаимосвязи между ГЭРБ и сахарным диабетом (СД). Обследовано 60 больных СД 2-го типа. Результаты исследования показали, что с увеличением стажа СД возрастают риск развития ГЭРБ и вероятность ее эрозивного течения. Дополнительными значимыми факторами риска ГЭРБ являются потребность в инсулине, наличие кетоацидоза и *диабетической нейропатии* (ДНП). При ДНП поражается не только периферическая, но и вегетативная нервная система, что негативно влияет на функцию НПС. У больных СД 2-го типа более вероятно, чем в общей популяции, бессимптомное течение ГЭРБ по причине висцеральной нейропатии. Поэтому даже при отсутствии изжоги и других типичных симптомов ГЭРБ пациентам с СД показано выполнение ЭГДС и суточной рН-метрии пищевода в плановом порядке.

Ф.А. Алявия, Ф.И. Хамрабаева [3] в одной из своих работ провели обследование больных ГЭРБ с вегетососудистой дистонией (ВСД). Они осуществляли анализ психологических особенностей этих пациентов (исследование внутренней картины болезни), а также оценку качества их жизни по шкале Пирса—Харриса. По мнению авторов, используя два разных подхода, можно говорить

как о субъективном состоянии больного (собственном психологическом феномене), так и о его состоянии по сравнению со здоровыми лицами.

И.А. Гришечкина [11] изучала типы поведения пациентов при ГЭРБ, основанные на индивидуальном восприятии внутренней картины болезни, для оценки комплаентности и показала, что в 73% случаев имелись дезадаптивные типы поведения в условиях болезни, ведущие к полному или частичному отказу от лечения или обращению к нетрадиционным методам терапии. Подчеркивается, что психологическая коррекция внутренней картины болезни может повысить эффективность стандартного лечения этой группы больных.

Немалый интерес вызывает работа М.А. Осадчук и соавт. [34], которая посвящена выявлению новых патогенетических механизмов возникновения кандидоза у больных ГЭРБ на основе изучения особенностей *диффузной эндокринной системы* (ДЭС) пищевода и клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОП. Авторами показано, что степень пептического поражения пищевода, глубина инвазии *C. albicans* в СОП ассоциируются со степенью нарушения ДЭС и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки.

В **диагностике** ГЭРБ помимо клинической картины важное место отводится инструментальным методам исследования. В ходе эндоскопии могут выявляться признаки рефлюкс-эзофагита различной степени тяжести в зависимости от площади поражения — с А по Д стадию по Лос-Анджелесской классификации и с 1-й по 4-ю стадию по классификации Савари—Миллера. К числу признаков рефлюкс-эзофагита относятся гиперемия и рыхлость СОП (катаральный эзофагит), эрозии и язвы (эррозивный эзофагит), наличие экссудата, фибрин или таких осложнений, как кровотечение и стриктуры, а также ПБ (цилиндроклеточная метаплазия эпителия СОП в дистальном отделе). Однако во многих случаях (50–60%) эндоскопические признаки ГЭРБ отсутствуют, что характерно для так называемой *неэрозивной рефлюксной болезни* — НЭРБ [13].

Гистологическое исследование СОП при ГЭРБ позволяет выявить изменения эпителия (атрофия, наряду с которой изредка определяются участки гиперплазии, дистрофия различной степени). В отдельных случаях дистрофия заканчивается некрозом кератиноцитов. Базальная мембрана у некоторых больных может быть утолщена и склерозирована. Отмечаются гиперемия сосудов и значительное увеличение количества сосочеков. В толще эпителия и в субэпителиальном слое выявляются очаговые, а местами диффузные лимфоплазмоцитарные инфильтраты с примесью единичных эозинофилов и полинуклеарных нейтрофилов. Иногда признаки активно текущего воспаления гистологически не обнаруживаются, но при этом в СОП отмечается разрастание рых-

лой, а местами плотной волокнистой соединительной ткани (склероз). При гистологическом исследовании может быть выявлена цилиндроклеточная метаплазия плоского неороговевающего эпителия пищевода. При НЭРБ морфологическим субстратом считается расширение межклеточных пространств в базальном слое эпителия СОП, что отчетливо определяется при электронно-микроскопическом исследовании [13].

Суточное рН-мониторирование служит основным методом диагностики ГЭР. Оно играет важную роль в диагностике НЭРБ и атипичных форм заболевания с внепищеводными проявлениями. Метод имеет высокую чувствительность, дает возможность индивидуального подбора лекарственных препаратов и контроля эффективности лечения [13, 23].

Импедансометрия совместно с рН-мониторингом позволяет помимо забросов кислого содержимого выявлять слабокислые, щелочные и газовые рефлюксы. Рентгенологическое исследование пищевода дает возможность определить недостаточность кардии, ГПОД, эрозии, язвы, структуры пищевода. Манометрия помогает изучить двигательную функцию пищевода, выявить снижение давления НПС, увеличение количества его преходящих расслаблений, снижение амплитуды перистальтических сокращений стенок пищевода. В последнее время появилась методика манометрии высокого разрешения, которая обладает более высокой чувствительностью. Следует назвать и другие методы диагностики, которые используются при ГЭРБ: терапевтический тест с одним из ИПП, альгинатный тест, сцинтиграфия пищевода с радиоактивным технецием, билиметрия, тест Бернштейна, хромоэндоскопия, эндоскопическое УЗИ и др. [4, 8, 13, 23, 38, 51].

О.Н. Алеутская и соавт. [1] исследовали состояние СОП у больных ГЭРБ с патологией желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в зависимости от возраста. У пациентов старше 60 лет при *H. pylori*-ассоциированном поражении желудка выявлено наиболее тяжелое течение болезни, представленное эрозивными формами.

В.Л. Горбунов, Е.И. Чухвистов [10] поставили перед собой цель определить наличие признаков воспаления в дистальном отделе пищевода при ГЭРБ у детей с эзофагеальными симптомами, но без эндоскопических признаков эзофагита. При гистологическом исследовании у 11 (42,3%) больных при отсутствии эндоскопических данных за эзофагит были выявлены воспалительные изменения в указанной области (гиперплазия и отек базального слоя, полнокровие, удлинение сосочеков, интраэпителиальная инфильтрация эозинофилами и/или полиморфно-ядерными лейкоцитами).

Интересной представляется работа Е.К. Маstryковой и соавт. [27], посвященная изучению встречаемости эрозивно-язвенных изменений СОП у

пациентов с ГЭРБ в зависимости от наличия метаплазии и ее типа. Проведено сопоставление данных эндоскопического исследования и гистологической оценки биоптатов слизистой оболочки в нижней трети пищевода у 302 больных ГЭРБ, которые в зависимости от наличия/отсутствия метаплазии и ее типа были разделены на три группы. В первую группу вошли 236 человек без метаплазии многослойного плоского эпителия пищевода. У больных второй группы (32) имела место желудочная метаплазия СОП. В третью группу включено 34 пациента с наличием *кишечной метаплазии* (КМ). Продемонстрировано, что при наличии желудочной метаплазии СОП отмечается низкая частота эрозивно-язвенных изменений в пищеводе (21,9%) по сравнению с пациентами без метаплазии (39,8%).

По наблюдениям Б.Д. Старостина, Г.А. Старостиной [40], устранение расширенных межклеточных пространств в эпителии дистальной части пищевода (по результатам гистологического исследования) может служить маркёром эффективности проводимого лечения, что оказывает влияние на частоту рецидивирования ГЭРБ независимо от формы заболевания. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что лечение пациентов с ГЭРБ должно проводиться до гистологической ремиссии, так как это замедляет темп развития болезни и уменьшает число случаев ее повторного возникновения.

С.Г. Мелащенко и соавт. [29] попытались с помощью многочасового *мультиканального интравенозного импеданс-рН-мониторинга* пищевода (МИИ-рН-М) выяснить, обладают ли ИПП способностью уменьшать количество не только кислотных ГЭР, что непосредственно связано со снижением ацидности внутрижелудочного содержимого, но и общее количество этих событий. Регистрирующий прибор АГ-2рН-4Р представлял собой разработку авторского коллектива и позволял проводить запись по двум рН-метрическим каналам и четырем каналам импеданса. МИИ-рН-М проводился до и после (4-й день) назначения рабепразола (20 мг 2 раза в день). Полученные результаты показали, что ИПП достоверно ($p<0,02$) снижают общее количество ГЭР с $27,6\pm1,8$ до $17,5\pm2,1$ эпизодов в сутки.

Цель **лечения** больных ГЭРБ заключается в купировании симптомов, уменьшении степени выраженности ГЭР, улучшении качества жизни, эпителизации язв и эрозий, профилактике или устранении осложнений, в том числе в предотвращении прогрессирования ПБ через развитие дисплазии к adenокарциноме пищевода. Терапия должна быть комплексной. Применяемые при этом методы можно подразделить на медикаментозные и немедикаментозные (изменение образа жизни, лечебное питание, физиотерапия и хирургические вмешательства) [24, 55].

Медикаментозная терапия должна проводиться дифференцированно в зависимости от стадии ГЭРБ, наличия и характера осложнений, а также с учетом сопутствующих заболеваний [6]. Она включает антисекреторные препараты, антациды, альгинаты, прокинетики и некоторые другие средства.

Для купирования симптомов и лечения осложнений ГЭРБ наиболее эффективны ИПП (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг или эзомепразол 20 мг), применяемые 1–2 раза в сутки за 20–30 мин до приема пищи. При этом необходимо назначать достаточно большие дозы ИПП на длительный срок (основное лечение 4–8 нед; у пожилых больных с рефлюкс-эзофагитом и при наличии внепищеводных проявлений 12 нед; поддерживающая терапия 6–12 мес). При несоблюдении этих условий высока вероятность развития рецидивов заболевания. Эффективность всех ИПП при длительном лечении ГЭРБ сходна. Прием блокаторов H_2 -рецепторов гистамина в качестве антисекреторных средств возможен, но эффективность этих препаратов ниже. Их используют при непереносимости, недостаточной эффективности или рефрактерности к ИПП [13, 38].

Антацидные препараты обладают свойствами химической нейтрализации соляной кислоты. В настоящее время применяют преимущественно невасасывающиеся антациды 2-го поколения. Антациды эффективны в лечении умеренно выраженных и редко возникающих симптомов, особенно при нарушении рекомендованного образа жизни. Существенным достоинством данных лекарственных средств служит быстрота действия, поэтому их можно использовать для купирования симптомов до начала действия ИПП [6, 23].

Альгинаты при приеме внутрь быстро образуют альгинатный гелевый барьер на поверхности содергимого желудка, что физически препятствует возникновению ГЭР. Альгинаты являются средствами «скорой помощи» при изжоге [4, 56]. Они применяются в качестве монотерапии клинических проявлений, а также в схемах комплексной терапии ГЭРБ [13].

Прокинетики регулируют сократительную активность пищевода, гастродуodenальной зоны и нормализуют тонус НПС. Они приводят к ускоренной эвакуации желудочного содергимого и повышению тонуса НПС, уменьшению количества ГЭР и времени контакта желудочного содергимого с СОП, улучшению эзофагеального очищения и устранению замедленной желудочной эвакуации, тем самым эффективно воздействуют на патогенетические механизмы ГЭРБ [24]. Чаще используется домперидон по 10 мг 3–4 раза в день до еды, реже метоклопрамид. В последнее время все более широкое распространение получает применение итоприда гидрохлорида (ганатона),

который относится к средствам патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку нормализует функцию именно верхних отделов ЖКТ. Ганатон назначается в дозе 50 мг 3 раза в сутки [13]. Изучается прокинетический потенциал ряда других препаратов, в частности тегасерода — агониста 5-HT4-серотониновых рецепторов и баклофена — агониста γ -оксимасляной кислоты (ГАМК), которые уменьшают число эпизодов спонтанных расслаблений НПС [47, 53].

При рефлюкс-эзофагите, вызванном забросом в пищевод дуоденального содергимого, используют урсодезоксихолевую кислоту 250–500 мг/сут [9].

Критериями эффективности терапии считается достижение клинико-эндоскопической ремиссии (отсутствие симптомов и/или признаков эзофагита при ЭГДС). Следует отметить, что ГЭРБ характеризуется хроническим рецидивирующими течением. Вероятность развития рецидивов возрастает в случаях устойчивости начальных стадий эзофагита к антисекреторным препаратам и при выявлении низкого давления в НПС [13].

Антирефлюксное хирургическое лечение показано при отсутствии желаемых результатов от адекватной медикаментозной терапии, а также при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры, пищевод Барретта с явлениями дисплазии высокой степени) [9].

Большое количество работ на XVII гастро-неделе было посвящено именно вопросам терапии при ГЭРБ. В работах Д.М. Ишанкуловой и соавт. [16], Е.В. Мезжуевой и соавт. [28], С.Г. Мелащенко и соавт. [29], И.Б. Хлынова и соавт. [45], Б.Д. Старостина, Г.А. Старостиной [41, 42] и других представлены результаты лечения этого заболевания ИПП.

Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина [42] показали, что париет (рабепразол) обладает более выраженным лечебными свойствами в устранении основных симптомов НЭРБ (изжога, регургитация и др.) по сравнению с приемом эзомепразола в течение 1 и 4 нед терапии. И.Б. Хлынов и соавт. [45] продемонстрировали, что в клинической практике применение рабепразола при ГЭРБ достоверно более эффективно, чем омепразола (омеза).

Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина [41] получили данные о том, что пантопразол (нольпаза) проявлял более высокую эффективность у пациентов с НЭРБ, чем омепразол. По мнению этих авторов, с учетом коморбидного фона гастроэнтерологических пациентов, возможного взаимодействия с другими препаратами пантопразол в лечении ГЭРБ предпочтительнее, чем омепразол.

Д.М. Ишанкулова и соавт. [16] использовали ИПП (омепразол и рабепразол) у больных с НЭРБ и эрозивной формой ГЭРБ. У пациентов с изжогой и неизмененной СОП результаты терапии и качество жизни оказались хуже, чем при

эрозивной рефлюксной болезни, что обусловлено, видимо, вегетативной дисфункцией и требует коррекции вегетативного статуса и неврологических расстройств у этих больных.

Ф.А. Алявия и Ф.И. Хамрабаева [2] исследовали эффективность комплексного применения рабепразола (рабемак DSR) и сульпирида (просульпин) в лечении ГЭРБ с ВСД и показали, что применение просульпина дополнительно к стандартной терапии у этих больных снижает выраженность вегетативных проявлений, улучшает самочувствие, повышает настроение и показатели качества жизни.

В. Лахин [21] использовал у больных ГЭРБ в амбулаторных условиях кислотосупрессивный препарат ланцид (лансопразол) в дозе 30 мг 2 раза в день за 30 мин до еды в течение 8 нед. Некоторые больные дополнительно получали прокинетик мотилак (домперидон) 4 раза в сутки за 30 мин до еды и на ночь. Исследования показали, что ланцид можно считать активным кислотосупрессором и плодотворно применять в лечении ГЭРБ.

Б.Д. Старостин, Г.А. Старостина [43] изучали эффективность баклофена – агониста GABAB (γ -аминомасляной кислоты) рецепторов в комплексной терапии ГЭРБ, учитывая, что до 40% таких пациентов продолжают испытывать симптомы заболевания на фоне приема ИПП, что требует поиска новых методов лечения. Проведено исследование, в котором больные в 1-й группе ($n=37$) принимали баклофен по 5 мг 4 раза в день первые 3 дня лечения, а затем по 10 мг 4 раза в день в течение 4 нед. Все пациенты данной группы получали также париет (рабепразол) 20 мг 1 раз в день на протяжении 4 нед. В контрольной группе ($n=37$) назначали только париет 20 мг 1 раз в день. По результатам исследования авторы пришли к заключению: применение баклофена повышает эффективность лечения ГЭРБ даже на фоне такого эффективного препарата, как париет. Ограничением для широкого использования баклофена являются его побочные эффекты, что может быть устранено внедрением новых препаратов группы агонистов GABAB рецепторов (R-изомер баклофена – арбаклофен и периферически действующий лезогаберан).

А.М. Осадчук и М.Г. Полушкина [35] оценивали результаты применения различных схем лечения у 150 больных ГЭРБ на основе определения клинико-эндоскопических и иммуногистохимических показателей СОП. В группах пациентов, использующих схему терапии с дибикором (таурином), наблюдалось более качественное восстановление функциональной морфологии ДЭС пищевода и процессов клеточного обновления эпителиоцитов СОП по сравнению с больными, получавшими только омепразол, что сопровождалось сокращением сроков достижения ремиссии в

среднем на 5,3 дня. Сделан вывод: схема лечения с дибикором повышает качество достижения ремиссии ГЭРБ, что объясняется способностью препарата потенцировать антисекреторный эффект и улучшать параметры клеточного гомеостаза эпителиоцитов верхних отделов ЖКТ.

Н.В. Ефименко и соавт. [14] поставили целью разработать и научно обосновать применение у больных ГЭРБ физиотерапевтических факторов – СМТ-форез даларгина (СМТ – *синусоидальные модулированные токи*, другое название амплипульстерапия) в сочетании с медикаментозными средствами. Исследование показало более выраженное действие комплексной медикаментозной и физиотерапии, что объясняется потенцированием и суммацией положительных эффектов применяющихся лечебных средств и более существенным улучшением состояния слизистой пищевода и желудка. Общая эффективность при этом составила 92,8%, что достоверно выше, чем при использовании только медикаментозной терапии (72,5%). При применении СМТ уменьшилось число эпизодов кислых рефлюксов, сократилась продолжительность патологических рефлюксов в 2,5–3 раза, что было обусловлено позитивным действием на тонус НПС. Согласно полученным данным, аналгезирующее и противовоспалительное действие СМТ, их позитивное влияние на крово- и лимбообращение в гастродуodenальной зоне и антисекреторный, прокинетический и регенераторный эффекты даларгина в комплексе с противоязвенными медикаментозными средствами способствуют активации процессов саногенеза и заживлению эрозий.

М.Д. Михайлова [30] исследовала клиническую динамику ГЭРБ у больных, получавших СМТ-форез хлоридного йодобромного рассола, и у пациентов, которым была назначена только медикаментозная терапия. Обследовано 102 больных ГЭРБ (I и II степень по эндоскопической классификации эзофагита Савари–Миллера), наблюдение за которыми продолжалось в течение года. Отдаленные результаты, достигнутые в обеих группах, были сопоставимы. Это позволило авторам предложить для больных ГЭРБ курсы терапии СМТ-форезом лечебного рассола в сочетании с медикаментозной терапией или чередованием с ней 2 раза в год.

Н.Л. Джаяхая и соавт. [12] изучали факторы риска рецидива ГЭРБ. Анализ 60 клинических наблюдений больных через 1,5 года после лечения показал, что на рецидив изжоги влияют такие факторы, как возраст старше 51 года, ИМТ >25 , анамнез изжоги более 5 лет, злоупотребление алкоголем, курение, прием большого объема пищи.

Е.В. Онучина и В.В. Цуканов [33], попытались выяснить, влияет ли эрадикация *H. pylori* на течение ГЭРБ. Проведено 5-летнее продоль-

ное, открытое, рандомизированное проспективное исследование с участием 469 больных ГЭРБ. Показано, что использование эрадикационной терапии не оказывало значимого влияния на динамику НЭРБ, эрозивной формы ГЭРБ и ПБ за изучавшийся период наблюдений.

Работа А.Ю. Разумовского и соавт. [36] посвящена хирургическому лечению при наличии ГЭР у детей. С 2001 по 2010 г. в отделении торакальной хирургии ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова было выполнено 378 лапароскопических фундопликаций (ЛФН) по Ниссену у детей, средний возраст которых составил 4,7 года. Полученные результаты продемонстрировали возможность выполнения ЛФН независимо от возраста и массы тела при сложных пороках желудочно-пищеводного перехода, таких, например, как ГПОД, при рецидиве заболевания, а также при сочетанных пороках развития.

Несколько работ затрагивали проблему пищевода Барретта. Г.М. Могильная и соавт. [31] оценивали иммуногистохимические особенности ПБ. Были изучены наиболее информативные биомаркёры этой формы поражения пищевода – MUC 5 AC, MUC 2 и цитокератины 7 и 20. В ряду метаплазия – дисплазия – adenокарцинома пищевода распределение упомянутых маркёров различно. Полученные авторами данные показали, что для оценки желудочной метаплазии ПБ наиболее информативным тестом является темп экспрессии эпителиоцитами MUC 5 AC, для кишечной метаплазии – MUC 2, а сочетанное снижение степени экспрессии обоих муцинов можно расценивать как начало неопластической прогрессии.

Б.Х. Самедов и соавт. [37] поставили задачу оценить эффективность и безопасность длительного применения нольпазы (пантопразола) у больных с ПБ. Обследованы 34 пациента, которым выполнялась видеогастроскопия с хромоскопией и биопсией. ПБ был подтвержден морфологически. Контрольные исследования с биопсией проводились через 4 мес, а в последующем каждые 5–6 мес. Больные принимали нольпазу 0,04 2 раза в день на протяжении 12 нед, далее по 0,04 1 раз в день от 10 до 14 мес. В первые 5–6 нед применялись также ганатон по 50 мг или домперидон по 10 мг за 30 мин до еды 3 раза в день. При наличии сопутствующего билиарного рефлюкса (6 больных) на 1 мес назначалась урсод зоксихолевая кислота по 250 мг 3 раза в день. У 26 человек проводилась эрадикация *H. pylori* в течение 2 нед. На фоне терапии на 3–4-е сутки болевой синдром, изжога и проявления дисфагии практически полностью купировались, рецидива не наблюдалось. При контрольных исследованиях значимых признаков прогрессирования проявлений ПБ не было, гистологически отмечалась положительная динамика. Авторами сделан вывод, что

нольпаза (пантопразол) является эффективным и безопасным средством длительной консервативной терапии при ПБ.

Е.В. Мезжуева и соавт. [28] представили интересную работу по клинической эффективности высокодозной терапии пантопразолом осложненных форм ГЭРБ. Они поставили целью оценить частоту ПБ, патоморфологические особенности кишечной метаплазии при ПБ у больных ГЭРБ на фоне указанного лечения. Было проведено двухэтапное исследование. Проанализированы 1407 эзофагобиоптатов 398 больных, 46 пациентам с диагнозом ПБ был назначен 48-недельный курс пантопразола в дозе 40 мг/сут.

На фоне лечения проводился эндоскопический и морфологический мониторинг каждые 12 нед с использованием окраски ПБ гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по Лефлеру, с применением PAS-реакции в комбинации с алциановым синим. Кишечная метаплазия с бокаловидными клетками (БК) была отмечена в 74% случаев на фоне хронического эзофагита с цилиндроклеточной (ЦК) метаплазией желудочного типа. Распространенность КМ варьировала от отдельных БК до крупных очагов. С максимальной частотой она определялась в сквамозно-цилиндроклеточной зоне, в краях глубоких язв или на фоне гиалиноза ПБ в исходе репарации. У 11 (24%) больных преобладал кишечный эпителий, у 8 (17,4%) выявлена дисплазия низкой степени, в 1 (2,2%) случае – АП. В ходе лечения констатированы снижение интенсивности воспаления в СОП, заживление эрозий и язв, увеличение зоны желудочного эпителия, уменьшение числа бокаловидных и «синих» ЦК, гиперплазии обкладочных клеток. Усиление активности воспаления в СОП сопровождалось прогрессированием КМ, а при фундальной гетеротопии СОП – ее регрессией. Дисплазия эпителия не подвергалась обратному развитию и характеризовалась снижением слизеобразования, уменьшением числа БК, пролиферацией «синих» ЦК. Сделано заключение, что больные ГЭРБ с КМ в СОП на фоне лечения высокими дозами пантопразола нуждаются в эндоскопическом и гистологическом мониторинге каждые 12 нед.

Таким образом, на современном этапе остается много нерешенных вопросов патоморфологии, диагностики и лечения ГЭРБ, в частности таких, как состояние микроциркуляции в СОП, связь течения ГЭРБ с *H. pylori*-инфекцией, зависимость характера и интенсивности желудочно-пищеводных рефлюксов от индивидуальных личностных особенностей пациентов [24]. В ряде случаев недостаточно высока эффективность лечения этого заболевания, что требует разработки новых лекарственных препаратов и схем терапии.

Список литературы

1. Алеутская О.Н., Лебедева Е.А., Томилов Е.С., Мишкова А.В. Состояние слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ с Hp-ассоциированной патологией желудка // XVII Российская гастроэнтерологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
1. Aleutskaya O.N., Lebedeva Ye.A., Tomilov Ye.S., Mishkova A.V. State of esophageal mucosa in GERD patients with Hp-associated stomach diseases// XVII Russian gastroenterological week, October 10–12, 2011.
2. Альякия Ф.А., Хамрабаева Ф.И. Опыт комбинированного применения рабепразола и сульпирода в лечении ГЭРБ с синдромом вегетативной дистонии // Там же.
2. Alyaviya F.A., Khamrabayeva F.I. Experience of the combined application of rabeprazole and sulpiride in treatment of GERD with autonomous dystonia syndrome // Ibid.
3. Альякия Ф.А., Хамрабаева Ф.И. Проблема исследования психологического компонента в терапии ГЭРБ // Там же.
3. Alyaviya F.A., Khamrabayeva F.I. Investigation of psychologic component in treatment of GERD // Ibid.
4. Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурин Т.С. Альгинатный тест как критерий диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Consilium medicum (гастроэнтерология). – 2011. – № 1. – С. 5–9.
4. Bordin D.S., Masharova A.A., Kozhurina T.S. Alginate test as criterion of gastroesophageal reflux disease diagnostics // Consilium medicum (gastroenterology). – 2011. – N 1. – P. 5–9.
5. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М., Запруднов А.М., Шараев П.Н. Оценка метаболизма коллагена у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // XVII Российская гастроэнтерологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
5. Butorina N.V., Vakhrushev Ya.M., Zaprudnov A.M., Sharayev P.N. Assessment of collagen metabolism of at children with gastroesophageal reflux disease // XVII Russian gastroenterological week , October 10–12, 2011.
6. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Справочник поликлинического врача. – 2003. – № 5. – С. 17–23.
6. Vasil'yev Yu.V. Gastroesophageal reflux disease: polyclinic doctor reference. – 2003. – N 5. – P. 17–23.
7. Васютин А.В., Цуканов В.В. Частота изжоги у детей в семьях родителей с изжогой, эрозивным эзофагитом и язвенной болезнью // XVII Российская гастроэнтерологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
7. Vasyutin A.V., Tsukanov V.V. Frequency of heartburn at children in families of parents with heartburn, erosive esophagitis and peptic ulcer // XVII Russian gastroenterological week, October 10–12, 2011.
8. Вялов С.С., Чорбинская С.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика лечение и профилактика: Методические рекомендации № 338-12/23. – М.: Изд-во РУДН, 2011. – 21 с.
8. Vyavlov S.S., Chorbinskaya S.A. Gastroesophageal reflux disease: diagnostics treatment and prophylaxis: Methodical guidelines N 338-12/23. – M.: RUDN Publishing house, 2011. – 21 p.
9. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. В.Т. Ивашина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
9. Gastroesophageal reflux disease / Clinical guidelines. Gastroenterology / ed.: V.T. Ivashkin – M.: GEOTAR-Media, 2008.
10. Горбунов В.Л., Чухвистов Е.И. Варианты эзофагитов при ГЭР у детей с эзофагеальной симптоматикой // XVII Российская гастроэнтерологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
10. Gorbunov V.L., Chukhvistov Ye.I. Variants of esophagitis at GER in children with esophageal symptoms // XVII Russian gastroenterological week, October 10–12, 2011.
11. Гришечкина И.А. Изучение внутренней картины болезни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Там же.
11. Grishechkina I.A. Studying of intrinsic pattern of disease of patients with gastroesophageal reflux disease // Ibid.
12. Джакая Н.Л., Трухманов А.С., Ивашин В.Т. Факторы риска рецидива гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Там же.
12. Dzhakhaya N.L., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Risk factors of relapse of gastroesophageal reflux disease // Ibid.
13. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей. Российской гастроэнтерологической ассоциации. – М., 2010. – 20 с.
13. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: Manual for doctors. Russian gastroenterological association. – M., 2010. – 20 p.
14. Ефименко Н.В., Кайсинова А.С., Чалая Е.Н., Эбзееев А.Х. СМТ-форез даларгина при эрозивном эзофагите // XVII Российская гастроэнтерологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
14. Yefimenko N.V., Kaysinova A.S., Chalaya E.N., Yebzeev A.H. Sinusoidal modulated current dalargin therapy at erosive esophagitis // XVII Russian gastroenterological week , October 10–12, 2011.
15. Ивашин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода: патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: Триада-Х, 2000. – 157 с.
15. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Disease of the esophagus: pathological physiology, clinical presentation, diagnostics, treatment. – M.: Triada-Kh, 2000. – 157 p.
16. Ишанкулова Д.М., Каримова Ф.Н., Негматова Ф. Сравнительная оценка терапии эрозивной и неэрозивной рефлюксной болезни // XVII Российская гастроэнтерологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
16. Ishankulova D.M., Karimova F.N., Negmatova F. Comparative evaluation of treatment of erosive and non-erosive reflux disease // XVII Russian gastroenterological week, October 10-12, 2011.
17. Клестер Е.Б., Орешкина Г.И. Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных ХОБЛ // Там же.
17. Klester E.B., Oreshkina G.I. Feature of gastroesophageal reflux disease in COPD patients // Ibid.
18. Кокуева О.В., Новоселья Н.В., Середа С.А. Взаимосвязь эндоскопической картины пищевода и кардии с пищевым статусом // Там же.
18. Kokuyeva O.V., Novoselya N.V., Sereda S.A. Interrelation of endoscopic pattern of esophagus and cardia with alimentary status // Ibid.
19. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Общество против изжоги // ЦНИИ гастроэнтерологии, Научное общество гастроэнтерологов России. – М., 2011.
19. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. Society against heartburn // Central scientific research institute of gastroenterology, Science foundation of gastroenterologists of Russia. – M., 2011.
20. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЭ») // Тер. арх. – 2011. – № 1. – С. 5–50.
20. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al., Results of multicenter trial «Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia» (MEGRE)// Ter Arkh. – 2011. – N 1. – P. 5–50.
21. Лахин В.В. Опыт применения «ланцида» для лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) // XVII Российская гастроэнтерологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
21. Lakhin V.V. Experience of «lancid» application for treatment of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) // XVII Russian gastroenterological week, October 10–12, 2011.
22. Лосев В.М., Хайкин М.Б., Яблоков Е.Б. и др. Анализ эффективности применения прокинетиков в комплексной терапии хронического генерализованного пародон-

- типа на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Там же.
22. Losev V.M., Khaykin M.B., Yablokov Ye.B. et al., Analysis of prokinetics efficacy in complex therapy of chronic generalized periodontal disease on a background of gastroesophageal reflux disease // Ibid.
 23. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Учебно-методическое пособие. – М.: ВУНМЦ, 2000. – 52 с.
 23. Mayev I.V. Gastroesophageal reflux disease: the study guide. – M.: All-Russian scientific educational center continuous medical education, 2000. – 52 p.
 24. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Щекина М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века // Лечащий врач. – 2004. – № 4. – С. 10–14.
 24. Mayev I.V., Vyuchnova E.S., Schekina M.I. Gastroesophageal reflux disease – disease of XXI century // Lechashchiy vrach. – 2004. – N 4. – P. 10-14.
 25. Маев И.В., Юрнин Г.Л., Бурков С.Т. Кардиальные, бронхопульмональные и орофарингеальные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 3. – С. 27–35.
 25. Mayev I.V., Yurenin G.L., Burkov S.T. Cardiac, bronchopulmonary and oropharyngeal masks of gastroesophageal reflux disease // Eksperim. klin. gastroenterol. – 2007. – N 3. – P. 27-35.
 26. Маев И.В., Юрнин Г.Л., Каҳраманова Да.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и сахарный диабет 2 типа: есть ли взаимосвязь? // XVII Российская гастроэнтерологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
 26. Mayev I.V., Yurenin G.L., Kakhramanova D.A. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and 2 type diabetes mellitus: is there an interrelation? // XVII Russian gastroenterological week, October 10–12, 2011.
 27. Мастыкова Е.К., Конорев М.Р., Матвеенко М.Е. Частота встречаемости эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода в зависимости от наличия метаплазии // Там же.
 27. Mastykova Ye.K., Konorev M.R., Matveyenko M.E. Frequency of erosive – ulcerative lesions of the esophagus in relation to presence of metaplasia // Ibid.
 28. Мезжукова Е.В., Халивкин С.Н., Дерижанова И.С. и др. Клиническая эффективность высокодозной терапии пантопразолом осложненных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Там же.
 28. Mezzhukova Ye.V., Khalivkin S.N., Derizhanova I.S. et al., Clinical efficacy of pantoprazole high-dose therapy of complicated forms of gastroesophageal reflux disease // Ibid.
 29. Мелащенко С.Г., Чернобровый В.Н., Кавка С.А. Выяснение антирефлюксной активности ингибиторов протонной помпы при помощи мультиканального интрапищеводного импеданс-рН-мониторинга пищевода // Там же.
 29. Melashchenko S.G., Chernobrovyy V.N., Kavka S.A. Finding-out of antireflux activity of proton pump inhibitors by multichannel esophageal Intraluminal impedance-pH-monitoring // Ibid.
 30. Михайлова М.Д. Отдаленные результаты монотерапии ГЭРБ природными факторами // Там же.
 30. Mikhaylova M.D. Long-term results of GERD monotherapy by natural factors // Ibid.
 31. Могильная Г.М., Дурлештер В.М., Могильная В.Л., Дряева Л.Г. Иммуногистохимические особенности пищевода Барретта // Там же.
 31. Mogilnaya G.M., Durleshter V.M., Mogilnaya V.L., Dryayeva L.G. Immunehistochemical features of Barret's esophagus // Ibid.
 32. Онучина Е.В., Брикова С.И. Частота осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных разных возрастных групп // Там же.
 32. Onuchina E.V., Brikova S.I. Frequency of complications of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients of different age groups // Ibid.
 33. Онучина Е.В., Цуканов В.В. Влияет ли эрадикация *H. pylori* на течение ГЭРБ? Результаты 5-летнего проспективного наблюдения // Там же.
 33. Onuchina E.V., TSukanov V.V. Does *H. pylori* eradication affects the course of GERD? Results of 5-years prospective follow-up // Ibid.
 34. Осадчук А.М., Полушкина М.Г. Метод повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с дифбикором // Там же.
 34. Osadchuk A.M., Polushkina M.G. The method of increasing efficacy of treatment of gastroesophageal reflux disease by dibicor // Ibid.
 35. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Сибряев А.А. Кандидозное поражение пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: особенности диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза // Там же.
 35. Osadchuk M.A., Osadchuk A.M., Sibryayev A.A. Candida lesion of the esophagus at gastroesophageal reflux disease: features of diffuse endocrine system and cellular homeostasis // Ibid.
 36. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Рачков В.Е. и др. Хирургическое лечение гастроэзофагеального рефлюкса у детей // Там же.
 36. Razumovsky A.Yu., Alkhasov A.B., Rachkov V.Ye. et al., Surgical treatment of gastroesophageal reflux at children // Ibid.
 37. Самедов Б.Х., Авдеенко Ю.Л., Трушникова Н.А., Самедов В.Б. Эффективность и безопасность длительного применения нольпазы у больных пищеводом Барретта // Там же.
 37. Samedov B.H., Avdeenko Yu.L., Trushnikova N.A., Samedov V.B. Efficacy and safety of long-term Nolpaza application at Barret's esophagus // Ibid.
 38. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) // Эксперим. клин. гастроэнтэрол. – 2010. – № 5. – С. 113–118.
 38. Standards of diagnostics and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori* associated diseases (the fourth Moscow consensus) // Eksperim. klin. gastroenterol. – 2010. – N 5. – P. 113–118.
 39. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Дифференцированная терапия халитоза // XVII Российская гастроэнтэрологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
 39. Starostin B.D., Starostina G.A. Differentiated treatment of halitosis // XVII Russian gastroenterological week, October 10–12, 2011.
 40. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Маркером эффективности лечения ГЭРБ являются расширенные межклеточные пространства в эпителии пищевода // Там же.
 40. Starostin B.D., Starostina G.A. Dilated intercellular spaces in esophageal epithelium as the marker of GERD treatment efficacy // Ibid.
 41. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Пантопразол более эффективен, чем омепразол у пациентов с НЭРБ // Там же.
 41. Starostin B.D., Starostina G.A. Pantoprazole is more effective, than omeprazole in NERD patients // Ibid.
 42. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Сравнительная эффективность рабепразола и эзомепразола у пациентов с НЭРБ // Там же.
 42. Starostin B.D., Starostina G.A. Comparative efficacy of rabeprazole and esomeprazole at patients with NERD // Ibid.
 43. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Эффективность ингибитора рефлюкса агониста GABAB рецепторов баклофена при ГЭРБ // Там же.
 43. Starostin B.D., Starostina G.A. Efficacy of reflux inhibitor GABAB receptors agonist Baclofenum at GERD // Ibid.
 44. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т. Нарушения пищеводного клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции // Рос. журн. гастроэнтэрол. гепатол. колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 14–21.

44. Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Dzhakhaya N.L., Ivashkin V.T. Disorders of esophageal clearance at gastroesophageal reflux disease and options of their treatment // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. – 2012. – Vol. 22, N 2. – P. 14–21.
45. Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Лисовская Т.В. и др. Сравнительная эффективность омепразола и рабепразола в терапии ГЭРБ в реальной клинической практике // XVII Российская гастроэнтерологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
45. Khlynov I.B., Chikunova M.V., Lisovskaya T.V. et al., Comparative efficacy of omeprazole and rabeprazole in the treatment of GERD in substantial clinical practice // XVII Russian gastroenterological week, October 10–12, 2011.
46. Шептулин А.А., Киприанис В.А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 5. – С. 10–15.
46. Sheptulin A.A., Kiprianis V.A. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. – 2005. – Vol. 15, N 5. – P. 10–15.
47. Armstrong D. Gastroesophageal reflux disease // Curr. Opin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 5, N 6. – P. 589–595.
48. Chiba N., de Gara C.J., Wilkinson J.M. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112, No. 6. – P. 1798–1810.
49. Dean B.B., Crawley J.A., Schmitt C.M. et al. The burden of illness of gastroesophageal reflux disease: impact on work productivity // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 15, N 17. – P. 1309–1317.
50. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 710–717.
51. Gasiorowska A., Fass R. The proton pump inhibitor (PPI) test in GERD: does it still have a role? // J. Clin. Gastroenterol. – 2008 – Vol. 42, N 8. – 867–874.
52. Lagergren J., Rydberg I., Kyleback A. et al. Symptomatic gasto-esophageal reflux a risk factor for esophageal adenocarcinoma // N. Engl. Med. – 1999. Vol. 340. – P. 825–831.
53. Lundell L. Advances in treatment strategies for gastroesophageal reflux disease // EAGE Postgraduate Course. – Geneva, 2002. – P. 13–22.
54. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux disease and motility disorders // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 17. – P. 163–179.
55. Sharma P., Sampliner R. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. 2 nd ed. – Blackwell Publishing, 2006.
56. Tytgat G.N., McColl K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27. – P. 249–256.
57. Vakil N., van Zanden S.V., Kahrlas P.J. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.

УДК 616-056.52-06:616.3

Распространенность заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

(По данным поликлинического отделения многопрофильной клиники)

И.Р. Попова

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

Prevalence of digestive diseases in patients with excessive body weight and obesity (according to data of polyclinic department of versatile clinic)

I.R. Popova

State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development, University clinical hospital #2

Цель исследования. Изучить распространенность заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании проанализирована распространенность заболеваний органов пищеварения у 1504 пациентов, посетивших поликлиническое отделение в 2010 г.: 659 с избыточной массой тела – индекс массы тела (ИМТ) 25,0–29,9 кг/м²), 610 с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) и 235 с нормальными показателями (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²), последние составили контрольную группу. Все обследованы в поликлиническом отделении и клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ».

Результаты. Каждый третий пациент, посетивший поликлиническое отделение клиники, имел избыточную массу тела (34,4%), каждый четвертый (25,3%) страдал ожирением. Среди заболеваний органов пищеварения наиболее часто встречались: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) –

Aim of investigation. To study prevalence of digestive diseases in patients with excessive body weight and obesity.

Material and methods. Retrospective study of diseases of digestive organs prevalence included 1504 patients, who have visited polyclinic department in 2010: 659 with excessive body weight – body mass index (BMI) 25,0 to 29,9 kg/m²), 610 with obesity (BMI ≥30 kg/m²) and 235 with normal weight (BMI 18,5 to 24,9 kg/m²), the latter made control group. All patients were investigated in polyclinic department and Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital #2, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development.

Results. Every third patient who has visited polyclinic department, had excessive body weight (34,4%), every fourth (25,3 %) was obese. Of diseases of digestive organs the most frequent were: *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) – 83,4 % ($r=0,35$, $p<0,001$), *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) – 13,1% ($r=0,14$,

Попова Ирина Романовна – кандидат медицинских наук, заведующая лечебно-диагностическим отделением клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: ptkipr2009@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1

Popova Irina Romanovna – MD, head of therapeutic and diagnostic department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital N 2. State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Healt and Social Development. Contact information: ptkipr2009@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

83,4% ($r=0,35$, $p<0,001$), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – 13,1% ($r=0,14$, $p<0,001$), желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – 41,8% ($r=0,05$, $p<0,05$); стеатоз поджелудочной железы – 86,4% ($r=0,20$, $p<0,001$). Число пациентов с инсулинерезистентностью (ИР) при ожирении составило 61,3%.

Заключение. Распространенность стеатоза печени при ожирении в 2,7 раза, а НАСГ в 8 раз выше, чем среди пациентов с нормальным ИМТ. Частота ЖКБ, стеатоза поджелудочной железы при ожирении в 2 раза превышает аналогичные показатели по сравнению с группой с нормальным ИМТ. ИР отмечена у 60% пациентов с ожирением, что в 4 раза выше, чем в контрольной группе (15,2%). Ожирение является модифицируемым фактором риска и применение соответствующих мер профилактики будет способствовать снижению роста заболеваний органов пищеварения.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, ИМТ, заболевания органов пищеварения, инсулинерезистентность.

$p<0,001$), gallstone disease (GSD) – 41,8 % ($r=0,05$, $p <0,05$); steatosis of the pancreas – 86,4% ($r=0,20$, $p<0,001$). The rate of patients with *insulin resistance* (IR) at obesity was 61,3%.

Conclusion. The prevalence of liver steatosis in obesity was 2,7 times, and in NASH – 8 times higher, than in patients with normal BMI. Frequency of GSD, steatosis of the pancreas at obesity was 2-fold higher over the scores of normal BMI group. IR was found in 60% of patients with obesity, that in 4 times higher, than in control group (15,2%). The obesity is modifiable risk factor and application of the respective measures of prophylaxis will promote decreased progression of digestive diseases.

Key words: obesity, excessive body weight, BMI, diseases of digestive organs, insulin resistance.

Темпы распространения ожирения в России сравнимы с европейскими и американскими. Согласно данным Минздравсоцразвития России, только за 4 года (с 2006 по 2010 г.) число больных с ожирением, зарегистрированных медицинскими учреждениями страны, выросло на 40%. Количество лиц, впервые обратившихся к врачам по поводу ожирения, увеличилось в 1,5 раза [1].

Результаты исследований последних лет расширяют список заболеваний, ассоциированных с ожирением. Выявлена связь между нарушениями липидного и углеводного обмена, развитием инсулинерезистентности (ИР) и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6].

Для больных с ожирением характерна поливисцеральная патология, у них имеются признаки жировой дистрофии печени, поджелудочной железы, для которых объединяющим фактором является резистентность к инсулину [5]. Если инсулин стимулирует захват глюкозы мышцами и жировой тканью, то в условиях резистентности этот захват блокируется – тормозится гликолиз, синтез гликогена, синтез ДНК, что приводит к активации апоптоза, апоптотических реакций. Инсулин в нормальных условиях способствует синтезу жирных кислот в печени, а при инсулиновой резистентности этот процесс останавливается и жировые субстраты накапливаются в печени.

В общей популяции распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) составляет в среднем 20 и 3% соответственно. В США жировую дистрофию печени имеют более 34% взрослого населения, в Японии – 29% [1]. По данным Университетской хирургической клиники, до 70% холецистэктомий выполнено у пациентов с избыточной массой тела. По прежнему, у женщин

желчнокаменная болезнь (ЖКБ) диагностируется чаще, чем у мужчин [2].

Стеатоз поджелудочной железы чаще всего развивается на фоне наличия метаболического синдрома. Клинически он нередко сочетается со стеатозом печени, *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ), ишемической болезнью сердца. По сравнению с больными хроническим воспалительным панкреатитом у пациентов со стеатозом поджелудочной железы отмечается более высокий уровень гликемии, триглицеридемии. Результаты популяционных исследований свидетельствуют о том, что в экономически развитых странах доля лиц, страдающих ГЭРБ, по разным источникам достигает 20–40%. В России количество пациентов сопоставимо с мировыми показателями [6].

Четкая патофизиологическая связь между ожирением и ГЭРБ не была выявлена полностью. В одних работах подтверждено, что тяжелые симптомы рефлюкса значительно чаще встречаются у пациентов с избыточной массой тела (32%) и ожирением (43,8%) по сравнению с больными ГЭРБ, но имеющими нормальные значения (8,7%) индекса массы тела (ИМТ) [7]. В других исследованиях (Бристольский проект *Helicobacter*, 2003 г.) связь ИМТ с и тяжестью симптомов не была обнаружена [8]. Несмотря на проводимые исследования, изменения органов пищеварения при ожирении на данный момент изучены недостаточно.

Цель исследования: изучить распространенность заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ обследований 1504 пациентов, обратившихся за медицин-

Таблица 1

Средние показатели изучавшихся параметров по группам наблюдения

| Группа | Возраст, лет | ИМТ, кг/м ² | Окружность талии (ОТ), см | Окружность бедер (ОБ), см | ОТ/ОБ |
|--------|--------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|
| 1-я | 49,60±0,72 | 22,62±0,12 | — | — | — |
| 2-я | 49,09±0,45 | 27,40±0,06 | 88,72±0,46 | 101,45±0,29 | 0,87±0,04 |
| 3-я | 51,51±0,51 | 32,17±0,07 | 100,54±0,50 | 112,33±0,35 | 0,89±0,01 |
| 4-я | 53,90±0,66 | 36,71±0,10 | 111,05±0,94 | 120,10±0,74 | 0,92±0,08 |
| 5-я | 53,55±1,26 | 44,90±0,87 | 121,72±2,31 | 135,37±2,03 | 0,90±0,02 |

ской помощью в поликлиническое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии в 2010 г. Мужчин было 684, женщин 820, возраст от 25 до 65 лет, средний 51,2±9,6 года. Каждый третий пациент имел избыточную массу тела (34,4%), каждый четвертый (25,3%) страдал ожирением.

Обследование проводилось в рамках медико-экономических стандартов основного заболевания: клинический и биохимический анализ крови с исследованием липидного профиля, анализ кала на скрытую кровь, УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия по показаниям. В исследование не вошли пациенты с онкологическими заболеваниями, гепатитами, циррозами и панкреатитами токсической этиологии, аутоиммунными и вирусными гепатитами в активной стадии, циррозами печени в стадии декомпенсации, с хронической сердечной недостаточностью III–IV ФК. Для диагностики ожирения и определения его степени применяли ИМТ, индекс Кетле. По показателю ИМТ устанавливали степень ожирения согласно критериям ВОЗ 1997 г. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Систематизация и статистическая обработка данных проводились с помощью статистического пакета «Statistica» Ver. 6. Использовались методы: описательная статистика, сравнение средних величин с расчетом *t*-критерия Стьюдента, оценкой его зависимости (*p*) и значимости, сравнение

соответствующих показателей параметрическим методом Стьюдента с оценкой достоверности различий. Для выявления связей между различными показателями применялся корреляционный, дисперсионный и факторный анализ с вычислением коэффициента корреляции (*r*) и оценкой его достоверности (тест Пирсона). За уровень достоверности принимали *p*<0,05.

В зависимости от ИМТ пациенты разделены на группы (табл. 1):

1-я группа (контрольная) – 18,5–24,9 кг/м², *n*=235;

2-я группа – 25,0–29,9 кг/м², избыточная масса тела, *n*=659;

3-я группа – 30,0–34,9 кг/м², ожирение 1-й степени, *n*=395;

4-я группа – 35,0–39,9 кг/м², ожирение 2-й степени, *n*=168;

5-я группа – >40,0 кг/м², ожирение 3-й степени, *n*=47.

Во всех группах наблюдения преобладали пациенты с высшим образованием (*p*>0,05). Половина из них состоит в браке (*p*>0,05). У 77% больных с ожирением имеется наследственность по избыточной массе тела у родителей, в контрольной группе – у 64% (*p*>0,05). Курящие пациенты составляют от 23 до 29% в каждой группе (*p*>0,05).

По данным, представленным в табл. 2, средний уровень печеночных трансаминаз и амилазы крови во всех группах был в пределах референсных значений (*p*<0,001).

Таблица 2

Средние значения AcAT, АлАТ, амилазы (в МЕ/л), С-реактивного белка (СРБ) и относительного показателя ИР в группах наблюдения

| Группа | AcAT | АлАТ | Амилаза | СРБ | ИР* ТГ/ХС ЛПВП |
|----------|------------|------------|------------|-----------|-------------------|
| 1-я | 22,52±0,91 | 22,76±1,03 | 57,36±2,29 | 1,04±0,01 | 1,62±1,89 |
| 2-я | 30,40±1,01 | 34,08±1,38 | 55,67±1,54 | 1,09±0,01 | 3,23±0,43 |
| 3-я | 30,93±129 | 35,51±1,45 | 56,35±2,31 | 1,12±0,03 | 4,05±1,08 |
| 4-я | 29,74±1,70 | 35,09±2,22 | 70,69±5,88 | 1,06±0,02 | 3,92±2,71 |
| 5-я | 29,17±2,09 | 34,36±2,88 | 63,5±14,7 | 1,36±0,10 | 4,74±3,29 |
| <i>p</i> | 0,001 | 0,001 | 0,01 | 0,001 | — |

*Косвенный показатель ИР – определяется по соотношению уровня триглицеридов (ТГ) к холестерину (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), отношение >3 свидетельствует об инсулинорезистентности [6].

Таблица 3

Распространенность заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, %

| Заболевания | Группа | | | | | р |
|------------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1-я | 2-я | 3-я | 4-я | 5-я | |
| Стеатоз печени | 31,49 | 61,46 | 81,01 | 86,31 | 82,98 | 0,001 |
| НАСГ | 1,7 | 6,68 | 10,13 | 14,29 | 14,89 | 0,001 |
| Хронический гепатит, цирроз печени | 5,11 | 16,84 | 11,65 | 9,52 | 4,26 | 0,001 |
| ЖКБ | 19,53 | 27,32 | 35,95 | 40,48 | 48,94 | 0,05 |
| Билиарный сладж | 66,38 | 58,57 | 48,86 | 57,14 | 38,3 | 0,001 |
| Холестероз желчного пузыря | 17,45 | 15,33 | 19,24 | 13,69 | 14,89 | 0,35 |
| Липоматоз поджелудочной железы | 46,81 | 74,05 | 79,49 | 88,1 | 91,49 | 0,001 |
| Хронический панкреатит | 32,55 | 30,35 | 31,65 | 33,33 | 36,17 | 0,001 |
| Хронический гастрит, дуоденит | 36,17 | 30,05 | 22,78 | 17,86 | 14,89 | 0,001 |
| Язвенная болезнь | 24,26 | 23,07 | 23,04 | 24,4 | 19,15 | 0,01 |
| ГЭРБ | 17,45 | 19,42 | 18,48 | 19,64 | 18,51 | 0,12 |
| Кисты почек, печени | 11,91 | 9,26 | 9,37 | 14,88 | 17,02 | 0,17 |
| Функциональные расстройства ЖКТ | 8,94 | 4,4 | 3,04 | 2,98 | 2,13 | 0,02 |
| Воспалительные заболевания кишки | 1,28 | 1,06 | 0,76 | 0,6 | 2,13 | 0,001 |
| Дивертикулярная болезнь | 2,55 | 2,43 | 3,8 | — | — | 0,001 |
| Всего ... | 235 | 659 | 395 | 168 | 47 | — |

В последнее время в рамках определения метаболического синдрома предлагается использовать соотношение уровня ТГ к холестерину ЛПВП в качестве косвенной оценки ИР. По сообщениям американских исследователей, пороговое значение указанного соотношения, рассчитанное в мг/дл, составляет 3,0 [6]. Учитывая доступность изучения вышеназванных параметров в поликлинической практике, их использовали для расчета ИР.

При анализе полученных результатов ИР обнаружена в среднем у 61,3% пациентов с ожирением (соответственно при 1, 2 и 3-й степени 51,4, 56,2 и 76%), в группе с избыточной массой тела у 48,5%, в контрольной группе у 15,2% ($p<0,001$) — см. табл. 2. Выявлена прямая корреляционная зависимость между ИМТ и ИР, коэффициент корреляции 0,52 ($p<0,0001$).

Таким образом, число пациентов, имеющих ИР, при ожирении в 4 раза (61,3%), а при морбидном ожирении (76,2%) в 5 раз превышает число больных с ИР в контрольной группе (15,2%). Обращает внимание, что средний показатель ИР, превышающий референсные значения, выявлен у лиц с избыточной массой тела и растет по мере увеличения ИМТ — 4,05, 3,92 и 4,74 соответственно при 1, 2 и 3-й степени ожирения, при избыточной массе тела ИР составляет 3,23, в контрольной группе — 1,62 ($p=0,0001$) — см. табл. 2.

Следует особо отметить высокую распространенность среди обследованных неалкогольного стеатоза печени (табл. 3). В среднем при ожирении

НАЖБП выявлена у 83,4% пациентов (соответственно при 1, 2 и 3-й степени 81, 86,3 и 83%), при избыточной массе тела у 61,5%, в контрольной группе у 31,5% ($p<0,001$).

НАСГ диагностирован в среднем при ожирении у 13,1% пациентов (соответственно при 1, 2 и 3-й степени 10,1, 14,3 и 14,9%), у лиц с избыточной массой тела у 6,7%, в контрольной группе у 1,7% ($p<0,001$).

Выявлена прямая корреляционная связь НАЖБП и НАСГ с ИМТ, коэффициент корреляции 0,35 и 0,14 соответственно, $p<0,001$.

Анализ полученных результатов показывает, что распространенность жирового гепатоза и неалкогольного стеатогепатита растет по мере уве-

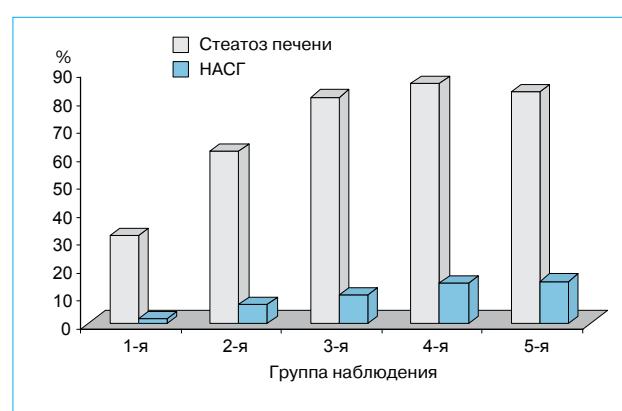


Рис. 1. Распространенность стеатоза печени и НАСГ в зависимости от ИМТ

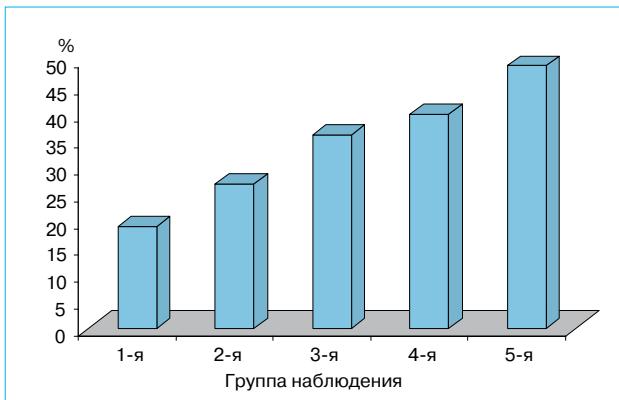


Рис. 2. Распространенность желчнокаменной болезни в зависимости от ИМТ

личения ИМТ. При ожирении стеатоз печени встречается в 2,7 раза чаще, чем у пациентов с нормальным ИМТ, а неалкогольный стеатогепатит – в 8 раз чаще (рис. 1).

Согласно полученным данным, ЖКБ при ожирении диагностирована в среднем у 41,8% обследованных. При 1-й степени – в 36% случаев: камни в желчном пузыре – 25,3%, холецистэктомия в анамнезе – 10,6%. При 2-й степени – в 40,5%: камни в желчном пузыре – 29,2%, холецистэктомия в анамнезе – 11,3%. При 3-й степени – в 48,9%: камни в желчном пузыре – 36,2%, холецистэктомия в анамнезе – 12,8%.

Среди пациентов с избыточной массой тела ЖКБ выявлена у 27,3%: камни в желчном пузыре – 20,6%, холецистэктомия в анамнезе – 6,7%. В контрольной группе обнаружена у 19,5%: камни в желчном пузыре – 13,6%, холецистэктомия в анамнезе – 5,5% ($p=0,05$). Камни в желчном пузыре у женщин диагностированы в 2 раза чаще, чем у мужчин. При статистической обработке данных получена достоверная корреляционная связь между ИМТ и распространностью ЖКБ, коэффициент корреляции 0,06 ($p<0,05$).

Отмечено, что распространность ЖКБ растет с увеличением ИМТ. Так, при ожирении частота ЖКБ в 2 раза, а при тяжелом ожирении в 2,5 раза выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ (рис. 2).

Билиарный сладж обнаружен при УЗИ у 48,1% больных с ожирением, у 58,6% при избыточной массе тела и у 66,4% с нормальным ИМТ ($p<0,001$). Эти показатели объяснимы тем, что при наличии камней в желчном пузыре осадок при обработке данных не учитывался.

Распространенность холестероза желчного пузыря среди пациентов с ожирением в среднем составляет 15,9% (соответственно при 1, 2, 3-й степени 19,2, 13,7 и 14,9%), при избыточной массе тела – 15,3%, в контрольной группе – 17,5% ($p>0,05$). Полученные результаты, вероятно, связаны с приемом пациентами статинов – 21, 33 и 43% соответственно при 1, 2 и 3-й степени ожирения,

рения, в группе с избыточной массой тела 14%, а в контрольной группе 7%. При статистической обработке связь между ИМТ и распространностью холестероза желчного пузыря при ожирении не установлена ($p>0,05$).

Получена прямая корреляционная зависимость ИМТ с распространением стеатоза поджелудочной железы, коэффициент корреляции 0,20 ($p<0,001$). Среди пациентов с ожирением стеатоз поджелудочной железы диагностирован у 86,4% (соответственно при 1, 2 и 3-й степени 79,5, 88,1 и 91,5%), при избыточной массе тела у 74%, в контрольной группе у 46,8% ($p<0,001$). Таким образом, неалкогольный стеатоз поджелудочной железы регистрируется почти в 2 раза чаще при ожирении, чем в группе с нормальным ИМТ.

Распространенность хронического панкреатита среди больных с ожирением составила 37,7% (соответственно при 1, 2 и 3-й степени 31,7, 33,3 и 36,2%), при избыточной массе тела – 30,4%, в контрольной группе – 32,6% ($p<0,001$). Выявлена достоверная корреляционная зависимость между ИМТ и хроническим билиарным панкреатитом, развившемся на фоне стеатоза поджелудочной железы. Коэффициент корреляции 0,10 ($p<0,001$) – рис. 3.

ГЭРБ среди пациентов с ожирением диагностирована в среднем у 18,9% (соответственно при 1, 2 и 3-й степени 18,5, 19,6 и 18,5%), в группе с избыточной массой тела у 19,4%, в контрольной группе у 17,5% ($p>0,05$). Установлена корреляционная связь между ИМТ и ГЭРБ, коэффициент корреляции 0,07 ($p<0,001$).

Хронический гастрит в группе больных с ожирением обнаружен в среднем в 18,5% случаев (соответственно при 1, 2 и 3-й степени 22,8, 17,9 и 14,9%), при избыточной массе тела в 30%, в контрольной группе в 36,2% ($p<0,001$). Коэффициент корреляции 0,20 ($p<0,001$).

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в группе обследуемых с ожирением диагностирована у 22,2% (соответственно при 1, 2 и 3-й

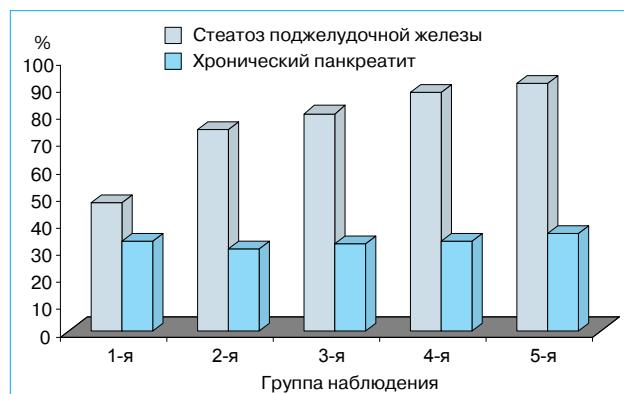


Рис. 3. Распространенность стеатоза поджелудочной железы и хронического панкреатита в зависимости от ИМТ

степени 23, 24,4 и 19,2%), в группе с избыточной массой тела у 23,1%, в контрольной группе у 24,3% ($p<0,01$). Коэффициент корреляции 0,09 ($p<0,002$).

На основании полученных результатов распространенность ГЭРБ, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита у больных с ожирением была не выше, чем в контрольной группе.

При статистической обработке корреляционной связи ИМТ с такими заболеваниями, как кисты печени и почек, дивертикулярная болезнь, воспалительные заболевания кишки, функциональные расстройства ЖКТ, не найдено.

Заключение

При обследовании больных с ожирением установлено:

- каждый третий пациент, посетивший поликлиническое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имел избыточную массу тела (34,4%), каждый четвертый (25,3%) страдал ожирением;

Список литературы

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2004. – № 3. – С. 20–26.
1. Bogomolov P.O., Shulpeкова Yu.O. Non-alcoholic fatty liver disease: steatosis and non-alcoholic steatohepatitis // Klin. perspektiviy gastroenterol. hepatol. – 2004. – N 3. – P. 20–26
2. Ветшев П.С., Чилингари迪 К.Е., Ипполитов Л.И. и др. Хирургический стресс при различных вариантах холецистэктомии // Хирургия. – 2002. – № 3. – С. 4–10.
2. Vetshev P.S., Chilingaridi K.E., Ippolitov L.I. et al., Surgical stress at various variants of cholecystectomy // Surgery. – 2002. – N 3. – P. 4–10.
3. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Хомерики С.Г. Клинико-морфологические особенности гастроэзофагальной рефлюксной болезни у пациентов с абдоминальным ожирением // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 8. – С. 5–8.
3. Zvenigorodskaya L.A., Bondarenko E.Yu., Khome-riki S.G. Clinical and morphological features of gastroesophageal reflux disease at patients with abdominal obesity // Consilium medicum. – 2010. – Vol. 12, N 8. – P. 5–8.
4. Ивашин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 6. – С. 18–26.
4. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S. Programmable treatment of gastroesophageal reflux disease in daily practice of the doctor // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. – 2003. – Vol. 13, N 6. – P. 18–26.
5. Ивашин В.Т., Шифрин О.С., Сокolina И.А. и др. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 4. – С. 32–37.
5. Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A. et al., Steatosis of the pancreas and its clinical value // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. – 2006. – Vol. 16, N 4. – P. 32–37.
6. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – 224 с.
6. Metabolic syndrome / ed.: G.E.Roytberg. – M.: MED-press-inform, 2007. – 224 p.
7. Mohatt G.V., Plaetke R., Klejka J., et al. The Center for Alaska Native Health Research Study: a community-based participatory research study of obesity and chronic disease-related protective and risk factors. Inc J Circumpolar Health. 2007 Feb; 66910:8–18.
8. Rey E., Moreno-Elola-Olaso C., Artalejo F.R., et al. Assotiation between weight gain and symptoms of gastro-esophageal reflux in the general population. Am J Gastroenterol. 2006; 101:229–33.

— среди заболеваний органов пищеварения наибольшее распространение имеют НАЖБП – 83,4% ($r=0,35$, $p<0,001$), НАСГ – 13,1% ($r=0,14$, $p<0,001$), ЖКБ – 41,8% ($r=0,05$, $p<0,05$), стеатоз поджелудочной железы – 86,4% ($r=0,20$, $p<0,001$).

Стеатоз печени при ожирении встречается в 2,7 раза, а НАСГ в 8 раз чаще, чем у пациентов с нормальным ИМТ.

Частота неалкогольного стеатоза поджелудочной железы и ЖКБ при ожирении в 2 раза, а при тяжелом ожирении в 2,5 раза выше, чем среди обследуемых с нормальным ИМТ.

Около 60% пациентов при ожирении имеют инсулинерезистентность, что в 4 раза, а при морбидном ожирении (76,2%) в 5 раз превышает число больных с ИР в контрольной группе (15,2%).

Ожирение является модифицируемым фактором риска и соответствующая профилактика будет способствовать снижению распространения заболеваний органов пищеварения.

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-072.1

Клинико-эндоскопические и морфофункциональные показатели в оценке развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в различных возрастных группах

М.А. Осадчук¹, А.М. Золотовицкая¹, Н.В. Киреева¹,
С.Н. Николенко¹, И.М. Кветной²

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

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН

Clinical and endoscopic and morphofunctional scores in evaluation of development of gastroesophageal reflux disease in various age groups

М.А. Osadchuk¹, A.M. Zolotovitskaya¹, N.V. Kireyeva¹, S.N. Nikolenko¹, I.M. Kvetnoy²

¹ State educational state-funded institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development

² Saint-Petersburg institute of bioregulation and gerontology North-Western department of the Russian Academy of Medical Science

Цель исследования. Разработать диагностические и прогностические критерии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных различных возрастных групп на основе анализа клинико-эндоскопических, функциональных и морфологических данных.

Материал и методы. В исследование включено 170 больных ГЭРБ, из них 90 молодого возраста (18–23 года) и 80 средней возрастной группы (45–59 лет). В контрольные группы входили больные хроническим геликобактерным гастритом (30 молодого возраста, 20 средней возрастной группы) и 15 практически здоровых лиц молодого возраста.

Результаты. Установлено наличие хронического

Aim of investigation. To develop diagnostic and prognostic criteria of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) at patients of various age groups on the basis of analysis of clinical and endoscopic, functional and morphological data.

Material and methods. Overall 170 patients with GERD were included in original investigation, of them were of 90 young age (18–23 years) and 80 medium age groups (45–59 years). Patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis were included to control groups (30 young age, 20 medium age group) and 15 generally healthy patients of young age.

Results. Chronic gastritis and duodenitis were revealed in majority of GERD patients: in patients of

Осадчук Михаил Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Osadchuk Michael A. – MD, PhD, professor, head of the faculty of polyclinic therapy. Medical faculty. State educational government-financed institution of higher professional Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Золотовицкая Александра Михайловна – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Киреева Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: kireeva_nat@inbox.ru

Николенко Светлана Николаевна – врач-терапевт клинико-диагностического центра ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Кветной Игорь Моисеевич – доктор медицинских наук профессор, заведующий отделом клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

гастрита и дуоденита у подавляющего большинства больных ГЭРБ: у пациентов молодого возраста преобладает поверхностный гастрит; в средней возрастной группе гастроэзофагеальный рефлюкс ассоциирован с гастритом, сопровождающимся явлениями атрофии.

Основными патогенетическими факторами в развитии катаральной формы ГЭРБ у лиц молодого возраста можно считать: хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*; недостаточность кардиального сфинктера, тесно связанную с пониженным питанием; длительный контакт кислого содержимого желудка при гастроэзофагеальном рефлюксе из-за нарушений моторной функции пищевода на фоне гиперплазии клеток желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1.

Катаральная форма ГЭРБ у пациентов среднего возраста формируется на фоне гастрита с явлениями атрофии, ассоциированного с *H. pylori*, контаминации *H. pylori* дистального отдела пищевода в очагах желудочной метаплазии, дисфункции моторики верхних отделов пищеварительной трубы на фоне гиперплазии клеток пищевода и желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1.

При эрозивной форме ГЭРБ имеют место те же этиопатогенетические факторы, что и при катаральной форме. Однако ведущими становятся нарушения нейрогуморальной регуляции и патологическое кислотообразование, истощающие компенсаторные возможности организма. Это приводит к более выраженному повреждению слизистой оболочки пищевода с развитием эрозивного эзофагита и внепищеводных проявлений.

Обследование больных с эрозивной формой ГЭРБ при эндоскопическом контроле в процессе лечения выявило, что эпителизация эрозий пищевода в средней возрастной группе происходила достоверно продолжительнее, чем у молодых пациентов.

ГЭРБ развивается на фоне значительных атрофических и воспалительных изменений слизистой желудка. Изменения антрального отдела инициируют и поддерживают десинхронизацию в работе нижнего пищеводного сфинктера, являющуюся ведущей причиной ГЭРБ.

Выводы. Проведенные исследования дают основание высказать мнение, что ГЭРБ относится к заболеваниям с первичным дефектом регуляции моторики желудочно-кишечного тракта. Ее развитие у пациентов всех возрастных групп наблюдается на фоне гастрита с гиперплазией эпителиоцитов желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, что, вероятно, генетически детерминировано.

Гиперпродукция оксида азота и эндотелина-1 в антральном отделе желудка создает предпосылки для возникновения моторных расстройств и рефлюкса, что, в свою очередь, ведет к воспалительным и дистрофическим изменениям в пищеводе. При этом в возрастном аспекте указанные расстройства усугубляются и наблюдается тотальное нарушение нейрогуморальной регуляции верхних отделов пищеварительного тракта, что определяет формирование внепищеводных проявлений ГЭРБ и оказывает негативное влияние на сроки репарации эрозивных изменений пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, NO-синтаза, эндотелин-1.

young age superficial gastritis prevails; in medium age group gastroesophageal reflux was associated with gastritis accompanying with signs of atrophy.

In development of the catarrhal form of GERD in patients of young age it is possible to consider following basic pathogenic factors: chronic *H. pylori*-associated gastritis; lower esophageal sphincter incompetence closely related to nutritional deficiency; long-term exposure to acidic gastric contents at gastroesophageal reflux due to disorders of motor function of the esophagus on a background of hyperplasia of NO-synthase and endothelin-1-producing stomach cells.

The catarrhal form of GERD at middle-aged patients develops on a background of gastritis with signs of atrophy, associated to *H. pylori* infection, contaminations of distal esophagus by *H. pylori* and foci of gastric metaplasia, dysfunction of motility of upper regions of the gut on a background of hyperplasia of NO-synthase and endothelin-1-producing cells of the esophagus and the stomach.

At the erosive form of GERD same ethiopathogenic factors take place, as at the catarrhal form. However, disorder of neurohumoral regulation and pathological acid production, exhausting compensatory potential of the body, play the leading role. It results in more severe damage of esophageal mucosa with development of erosive esophagitis and extraesophageal manifestations.

Assessment of patients with erosive form of GERD at endoscopic control during treatment revealed, that epithelialisation of esophageal erosions in medium age group took significantly longer time, than at young patients.

GERD develops on a background of significant atrophic and inflammatory changes of gastric mucosa. Changes of antral region initiate and maintain desynchronization in functioning of the lower esophageal sphincter, being the leading cause of GERD.

Conclusions. Published studies indicate that GERD is the disease with primary defect of motor control of gastro-intestinal tract. Its development at patients of all age groups is observed on a background of gastritis with, probably, genetically determined hyperplasia of gastric epithelial cells producing NO-synthase and endothelin-1.

Hyperproduction of nitric oxide and endothelin-1 in the stomach antrum causes preconditions for development of motor disorders and reflux that, in turn, lead to inflammatory and dystrophic changes in the esophagus. Thus in age aspect these disorders aggravate and total disturbance of neurohumoral regulation of the upper parts of the gut that determines extraesophageal manifestations of GERD is observed. This provides negative effect on terms of esophageal erosions healing.

Key words: gastroesophageal reflux disease, NO-synthase, endothelin-1.

По распространенности среди лиц наиболее трудоспособного возраста и наличию осложнений *гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь* (ГЭРБ) с полным правом можно отнести к заболеваниям ХХI века. На современном этапе знаний ее рассматривают как заболевание с первичным нарушением моторики пищевода и желудка. Вместе с тем до сих пор широко дискутируются вопросы этиологии, патогенеза ГЭРБ и, как следствие, эффективной патогенетически направленной терапии больных [1, 3, 4, 12]. Сложными остаются диагностика длительности рефлюксных явлений, определение их связи со степенью развития морфологических изменений в нижней части пищевода. Важной представляется тесная взаимосвязь ГЭРБ с гастритом и, в частности, с геликобактерной экспансией [14]. Указанные обстоятельства делают проблему детального изучения новых аспектов патогенеза гастроэзофагеального рефлюкса актуальной и своевременной.

Моторные нарушения верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) в настоящее время связывают с дискоординацией нейрогуморальных механизмов регуляции [2, 10, 11]. Особое внимание исследователей в последние годы привлекает изучение эндотелина-1, принимающего участие в регуляции секреции, двигательной активности, процессов регенерации, пролиферации и в развитии патологических процессов в органах пищеварения [2].

В имеющихся источниках сообщается об основополагающей роли свободных радикалов в формировании повреждающих эффектов. Среди множества свободных радикалов на первом месте по биохимической активности и частоте вовлечения в патогенез различных заболеваний стоит оксид азота. Оксид азота, синтезированный индуцибелльной NO-сигнатурой, принимает участие в формировании воспалительных процессов в желудке, поджелудочной железе, кишечнике [8, 13].

Однако вопросы возникновения, течения и рецидивирования ГЭРБ изучены недостаточно, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований [5–7, 9, 15].

Основной целью настоящей работы явилась разработка диагностических и прогностических критериев гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных различных возрастных групп на основе анализа клинико-эндоскопических, функциональных и морфологических данных.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 170 больных ГЭРБ. Среди них было 90 пациентов молодого возраста (18–23 года) – 35 с катаральной и 55 с эрозивной формой заболевания; 80 пациентов среднего возраста (45–59 лет) – 30 с катаральной и 50 с эрозивной формой ГЭРБ. В контрольные

группы входили больные хроническим геликобактерным гастритом (30 – молодых, 20 – средней возрастной группы) и 15 практически здоровых лиц молодого возраста.

Всего в исследовании участвовали 235 человек, у которых изучались клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные показатели. Диагноз ГЭРБ устанавливали по классификационным критериям, принятым в Лос-Анджелесе (1994) и на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме (2001).

Больные и здоровые обследованы по единой программе, включающей общеклиническое обследование, эзофагогастроудоценоскопию, индикаторную гастрохромоскопию с 0,3% водным раствором конго-рот, внутрипищеводную и внутрижелудочную pH-метрию, морфологическое исследование биоптатов кардиального отдела пищевода и антравального отдела желудка, верификацию *H. pylori* в желудке с помощью гистохимического метода и уреазного теста, специфические иммуногистохимические, морфометрические методы исследования эпителиальных клеток кардиального отдела пищевода и антравального отдела желудка, продуцирующих NO-сигнатурой и эндотелин-1, электронную микроскопию. При наличии прекардиальной боли у лиц среднего возраста осуществляли электрокардиографическое исследование с последующей велоэргометрией.

Клинико-морфологическое обследование проводили при поступлении пациентов в стационар до начала терапии. Наблюдение в период лечения осуществлялось с целью выявления экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на эпителизацию эрозий пищевода. Результаты обработаны статистически: определялись средние значения, ошибка, доверительный интервал. При сравнении средних показателей между различными группами использовали *t*-критерий Стьюдента, точность построения моделей проверялась по критерию Фишера. Между параметрами оценивались корреляционные связи.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая картина ГЭРБ в молодом возрасте характеризовалась типичным симптомокомплексом (боль в эпигастральной области, усиливающаяся после еды, изжога), реже – внепищеводными проявлениями. У пациентов среднего возраста в отличие от молодых чаще отмечались боль за грудиной, отрыжка, дисфагия и в половине случаев внепищеводные проявления, в основном со стороны сердечно-сосудистой системы.

Сопоставление факторов, приводящих к развитию заболевания (питание, курение, прием алкоголя, дуоденогастральный рефлюкс, избыточная масса тела, сопутствующая патология) позволяет

высказать мнение, что они являются общими ауто-патогенными факторами, каждый из которых не имеет самостоятельного значения в формировании ГЭРБ, или они встречаются гораздо реже, чтобы независимо определять формирование патологии. Вероятно, их суммация способствует появлению и прогрессированию ГЭРБ [7, 9, 16].

Вместе с тем 43,7–48,6% обследованных молодого возраста с различными проявлениями болезни имели дефицит массы тела, а у каждого пятого отмечалась гипотрофия. Дефицит массы тела у лиц данной группы коррелировал с выявлением недостаточности кардии и наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. На этом основании можно предположить, что развитие слабости нижнего пищеводного сфинктера в одинаковой степени связано с дистрофическими изменениями общего характера, возникающими при дефиците массы тела.

Предпринятая нами попытка выделить какие-либо патогномоничные симптомы или значимые диагностические критерии, позволяющие убедительно дифференцировать характер поражения слизистой оболочки (СО) пищевода, не увенчалась успехом. Дифференциация достигается только при использовании эндоскопических и морфологических методов исследования.

Эндоскопическая картина в пищеводе у обследованных больных варьировалась от гиперемии и отека СО при катаральной форме заболевания до эрозивного эзофагита преимущественно «А–В» степени у лиц молодого возраста и «В–С» степени в средней возрастной группе.

Полученные результаты внутрипищеводной и внутрижелудочной рН-метрии подтверждают общепринятую точку зрения о важной роли закисления дистального отдела пищевода в генезе ГЭРБ. Так, по мере снижения уровня рН в нижней части пищевода отмечается трансформация катаральных изменений в эрозивные. Однако у большинства больных с катаральной и эрозивной формами ГЭРБ значения внутрипищеводной рН не были ниже 4,0. В связи с этим можно предположить, что в развитии болезни имеет значение не только уровень кислотности в нижней части пищевода, но и длительность закисления – частота рефлюксов в течение суток.

Морфологически катаральный эзофагит проявлялся отеком, лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, реже – полнокровием СО пищевода, стазом крови в сосудах, расширением венул. Среди особенностей у лиц молодого возраста можно выделить дистрофические явления в поверхностных слоях эпителия нижней трети пищевода, отсутствие в нем атрофических и диспластических изменений. Морфологическим отличием катарального эзофагита в средней возрастной группе служили очаги метаплазии эпителия кардиального типа (у 26,7% больных), а также более глубокие

дистрофические изменения эпителия нижней трети пищевода, главным образом в его среднем слое.

При эрозивной форме ГЭРБ специфика морфологических данных состояла в повреждении глубоких слоев эпителия с вовлечением базальных отделов и подслизистого слоя, что проявлялось отеком, кровоизлияниями и дистрофическими изменениями эпителия. При этом в средней возрастной группе дистрофические изменения в базальных отделах эпителия пищевода наблюдались достоверно чаще, чем в молодом возрасте.

Морфологическое исследование СО дистального отдела пищевода свидетельствовало о выраженных процессах замещения нормального плоского эпителия цилиндрическим кардиальным типа у больных среднего возраста с эрозивной формой ГЭРБ. У одного пациента с продолжительностью заболевания более 10 лет выявлены очаги тонкокишечной метаплазии. Это подтверждает общепринятую точку зрения о том, что для формирования пищевода Барретта при ГЭРБ необходимо длительное время – десятилетия болезни [1, 8].

Результаты эндоскопического и морфологического исследований указывали на наличие хронического гастрита и дуоденита у подавляющего большинства обследованных. Причем если у пациентов молодого возраста с ГЭРБ преобладал поверхностный гастрит, то в средней возрастной группе гастроэзофагеальный рефлюкс был ассоциирован с гастритом, сопровождавшимся явлениями атрофии.

При гистобактериоскопическом исследовании экспансия *H. pylori* в слизистой оболочке антрального отдела желудка определялась у 65,7–73,3% больных катаральным и у 81,8–84% больных эрозивным эзофагитом молодого и среднего возраста. В связи с доминированием во всех возрастных группах диффузного геликобактерного гастрита можно предположить, что инфекция *H. pylori*, индуцируя иммунное воспаление с развитием пангастрита, имеет важное значение в формировании моторно-эвакуаторных нарушений верхнего этажа пищеварительного тракта.

Антральный отдел желудка является регулятором функций верхних отделов ЖКТ, так как содержит эндокринные клетки, секретирующие наиболее важные гормоны и биогенные амины человеческого организма, влияние которых на функцию пищевода и желудка многогранно. Они участвуют в нервной регуляции, в трофических процессах, регенерации и пролиферации [2].

У пациентов средней возрастной группы с катаральной формой, в отличие от лиц молодого возраста, ГЭРБ ассоциирована с гиперплазией клеток слизистой антрального отдела желудка и пищевода, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу (табл. 1, рис. 1 и 2).

Для эрозивной формы ГЭРБ также типично нарушение количественной характеристики и функ-

Таблица 1

Количественная характеристика клеток пищевода, иммунопозитивных к эндотелину-1 и NO-синтазе, у обследованных больных

| Группа больных | Клетки | |
|--|------------------------------|---------------------|
| | эндотелин-1-иммунопозитивные | NO-иммунопозитивные |
| Молодого возраста с хроническим гастритом, n=30 | 29,4±3,5 | 40,5±4,3 |
| Среднего возраста с хроническим гастритом, n=20 | 31,3±3,9* | 44,2±3,7# |
| Молодого возраста с катаральным эзофагитом, n=35 | 25,2±2,7 | 46,2±5,6 |
| Среднего возраста с катаральным эзофагитом, n=30 | 43,5±3,8** | 58,3±3,2** |
| Молодого возраста с эрозивным эзофагитом, n=55 | 30,3±3,2 | 48,5±4,5 |
| Среднего возраста с эрозивным эзофагитом, n=50 | 57,4±3,0*** | 76,2±4,1*** |

Примечание. Расчеты приведены на 1 мм² слизистой оболочки пищевода; * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе больных хроническим гастритом ($p<0,05$); ** – достоверные различия со значениями в группах больных хроническим гастритом и катаральной формой ГЭРБ; # – показатели в группах больных молодого возраста имеют достоверные различия со значениями у больных среднего возраста ($p<0,05$).

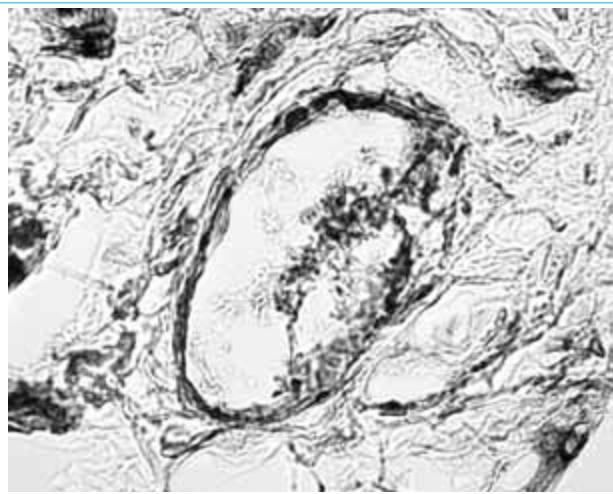


Рис. 1. Пищевод. Катаральный эзофагит. NO-имmunoreактивные клетки локализуются в основном в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, $\times 400$

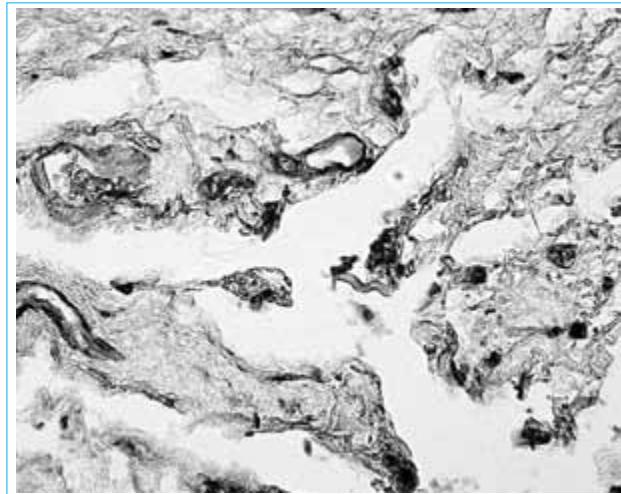


Рис. 2. Пищевод. Катаральный эзофагит. Эндотелин-имmunoreактивные клетки локализуются как в железах слизистой оболочки, так и в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, $\times 400$

циональной активности указанных клеток, достоверно более значимое по сравнению с показателями при катаральной форме заболевания. При этом в молодом возрасте ГЭРБ характеризуется гиперплазией клеток желудка, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу, а в средней возрастной группе эрозивные изменения в пищеводе развиваются на фоне увеличения их количественной плотности как в желудке, так и в пищеводе (табл. 2, рис. 3 и 4).

Среди множества свободных радикалов на первом месте по биохимической активности и частоте вовлечения в патогенез различных заболеваний стоит оксид азота. По-видимому, гиперплазия NO-синтаз-продуцирующих клеток пищевода, выявленная только у пациентов среднего возраста, может лежать в основе возрастных изменений в пищеводе.

При анализе связей между клиническими признаками ГЭРБ (характером болевого синдрома, диспептическими нарушениями) и количественными характеристиками изучаемых клеток установлены корреляции между наличием рефлекторных приступов стенокардии и количеством клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 у пациентов средней возрастной группы ($r=0,665$ и $0,718$ соответственно при катаральной и эрозивной формах ГЭРБ).

Гиперплазия эндотелин-1-продуцирующих клеток у пациентов среднего возраста и их связь с наличием болевого синдрома за грудиной позволяют предположить, что нейроэндокринные нарушения, наряду с висцеро-висцеральными рефлексами, являются одним из механизмов формирования коронароспазма на фоне гастроэзофагеального

Таблица 2

Количественная характеристика клеток желудка, содержащих эндотелин-1 и иммунопозитивных к NO-синтазе, у обследованных больных

| Группа больных | End ₁ -клетки | NO-иммунопозитивные эпителиоциты |
|--|--------------------------|----------------------------------|
| Молодого возраста с хроническим гастритом, n=30 | 22,1±1,0 | 9,3±0,9 |
| Среднего возраста с хроническим гастритом, n=20 | 27,5±1,5# | 14,8±1,0# |
| Молодого возраста с катаральным эзофагитом, n=35 | 29,3±1,5* | 16,7±0,8* |
| Среднего возраста с катаральным эзофагитом, n=30 | 37,2±2,3*# | 24,5±1,6*# |
| Молодого возраста с катаральным эзофагитом, n=55 | 44,3±2,1** | 27,3±1,4** |
| Среднего возраста с катаральным эзофагитом, n=50 | 51,4±2,8***# | 41,4±1,9***# |

Примечание. То же, что в табл. 1.

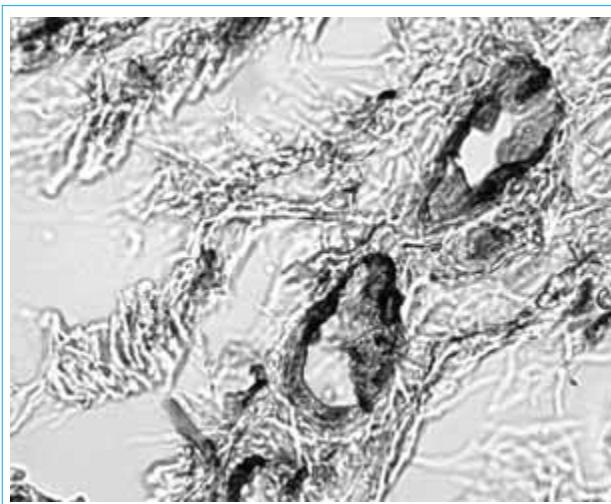


Рис. 3. Пищевод. Эрозивный эзофагит. Иммuno-реактивность NO-синтазы локализуется в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, ×400

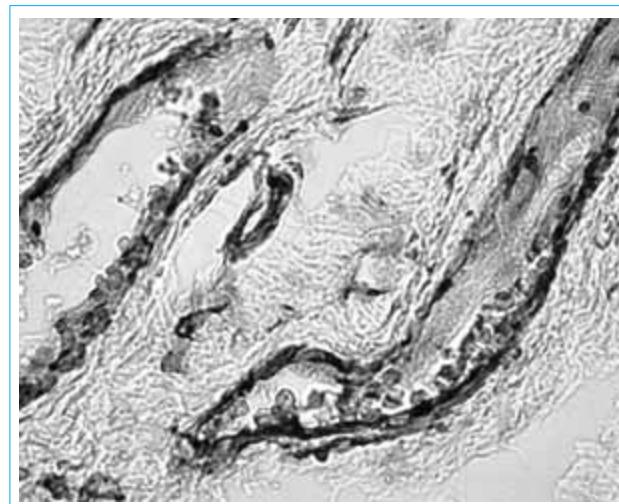


Рис. 4. Пищевод. Эрозивный эзофагит. Эндотелин-иммунореактивные клетки в стенке сосудов. Иммуногистохимический метод, ×400

рефлюкса. Таким образом, обнаруженные изменения нейроэндокринных клеток могут являться одним из путей формирования синдрома взаимного отягощения при сочетании ГЭРБ и ишемической болезни сердца.

Выявлена также прямая зависимость между значениями внутрипищеводного pH и количеством клеток желудка, производящих NO-синтазу ($r=0,625$ и $0,680$ при катаральной форме ГЭРБ, $0,658$ и $0,693$ при эрозивной форме соответственно в группах больных молодого и среднего возраста). Отмечено, что у пациентов среднего возраста глубина и выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода коррелировала с числом клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе ($r=0,646$).

В связи с этим можно полагать, что избыток NO-синтазы клеток пищевода и желудка и гиперпродукция оксида азота прямо или опосредованно ведут к нарушению моторной деятельности ЖКТ, способствуют закислению в дистальном отделе пищевода и дистрофическим изменениям его эпителия.

Больные с эрозивной формой ГЭРБ обследованы нами в динамике лечения, проводившейся под эндоскопическим контролем. При этом отмечено, что эпителизация эрозий пищевода у лиц среднего возраста происходила достоверно продолжительнее, чем у молодых пациентов.

Результаты статистического анализа позволили выделить среди экзогенных и эндогенных факторов, оказывающих негативное влияние на сроки репарации эрозий пищевода в группе обследованных молодого возраста, — число клеток желудка, производящих NO-синтазу ($r=0,587$), в группе среднего возраста — количественную плотность клеток пищевода и желудка, производящих NO-синтазу ($r=0,687$, $0,618$). Очевидно, гиперпродукция патологической NO-синтазы при гиперплазии указанных клеток, определяя глубину и выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода, ведет к более длительному заживлению эрозивных дефектов.

Таким образом, основными патогенетическими факторами в развитии катаральной формы ГЭРБ в молодом возрасте можно считать: хронический

гастрит, ассоциированный с *H. pylori*; недостаточность кардиального сфинктера, тесно связанную с пониженным питанием; длительный контакт кислого содержимого желудка при гастроэзофагальном рефлюксе из-за нарушений моторной функции пищевода на фоне гиперплазии клеток желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1.

Катаральная форма ГЭРБ у лиц среднего возраста формируется на фоне гастрита с явлениями атрофии, ассоциированного с *H. pylori*, контаминации *H. pylori* дистального отдела пищевода в очагах желудочной метаплазии, дисфункции моторики верхних отделов пищеварительной трубки на фоне гиперплазии клеток и пищевода, и желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1.

При эрозивной форме ГЭРБ имеют место те же этиопатогенетические факторы, что и при катаральной форме. Однако ведущими становятся нарушение нейрогуморальной регуляции и патологическое кислотообразование, истощающие компенсаторные возможности организма. Это приводит к более выраженному повреждению слизистой пищевода с развитием эрозивного эзофагита и внепищеводных проявлений.

Следовательно, ГЭРБ формируется на фоне значительных атрофических и воспалительных изменений со стороны СО желудка. Изменения антравального отдела инициируют и поддерживают

десинхронизацию в работе нижнего пищеводного сфинктера, являющуюся ведущей причиной заболевания.

Выводы

1. ГЭРБ относится к заболеваниям с первичным дефектом регуляции моторики желудочно-кишечного тракта.

2. Развитие ГЭРБ у пациентов всех возрастных групп наблюдается на фоне гастрита с гиперплазией эпителиоцитов желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, что, вероятно, генетически детерминировано.

3. Гиперпродукция оксида азота и эндотелина-1 в антравальном отделе желудка создает предпосылки для возникновения моторных расстройств и рефлюкса, что, в свою очередь, ведет к воспалительным и дистрофическим изменениям в пищеводе.

4. В возрастном аспекте воспалительные и дистрофические изменения усугубляются и наблюдается тотальное нарушение нейрогуморальной регуляции верхних отделов пищеварительного тракта, что определяет формирование внепищеводных проявлений ГЭРБ и оказывает негативное влияние на сроки reparации эрозивных изменений пищевода.

Список литературы

1. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашина. — 2-изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 208 с.
1. Gastroenterology: Clinical guidelines / ed.: V.T. Ivashkin. — 2nd revised and corrected edition. — M.: GEOTAR-Media, 2009. — 208 p.
2. Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Практическая гастроэнтерология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 480 с.
2. Komarov F.I., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Practical gastroenterology. — M.: Medical news agency, 2010. — 480 p.
3. Маев И.В., Трухманов А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов. МРЖ. — 2004. — № 23. — С. 1344–1348.
3. Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Non-erosive reflux disease from standpoints of modern gastroenterology: clinical features and effect on quality of life of patients. MRJ. — 2004. — N 23. — P. 1344–1348.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Трухманов А.С. и др. Положительный опыт применения антацида Маалокс у больных с впервые выявленной неэрозивной рефлюксной болезнью // Рус. мед. журн. — 2008. — № 2. — С. 50–55.
4. Mayev I.V., Samsonov A.A., Trukhmanov A.S., et al., Positive experience of application of antacid Maalox at patients with initially diagnosed non-erosive reflux disease // Rus. med. zhurn. — 2008. — N 2. — P. 50–55.
5. Bamimore A, Budzikowski AS. Gastroesophageal reflux disease – Another risk factor for atrial fibrillation? Cardiology. 2012 Jan 19; 120 (4):185–6.
5. Bardhan KD, Strugala V, Dettmar PW. Reflux revisited: advancing the role of pepsin. Int J Otolaryngol. 2012:646901.
7. Beattie ZT, Hagen CC, Hayes TL. Classification of lying position using load cells under the bed. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011 Aug; 2011:474–7.
8. Caygill CP, Royston C, Charlett A, et al. Barrett's, blood groups and progression to oesophageal cancer: is nitric oxide the link? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Sep; 23(9):801–6.
9. Cook MB, Shaheen NJ, Anderson LA, et al. Cigarette smoking increases risk of Barrett's esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. Gastroenterology. 2012 Jan 11:324–7.
10. Frootan M, Choobtashani S, Azargashb E, et al. Non-erosive reflux disease compared with erosive esophagitis with regards to acid reflux and symptom patterns. Turk J Gastroenterol. 2011 Oct; 22 (5):464–71.
11. Lee KJ. Obesity and functional gastrointestinal disorders. Korean J Gastroenterol. 2012 Jan 25; 59 (1):1–7.
12. Lukás K, Zák A. Therapy of the gastroesophageal reflux disease-state of the art. Vnitr Lek. 2009 Oct; 55 (10):949–54.
13. Pawlik M, Pajdo R, Kwiecien S, et al. Nitric oxide (NO)-releasing aspirin exhibits a potent esophagoprotection in experimental model of acute reflux esophagitis. Role of nitric oxide and proinflammatory cytokines. J Physiol Pharmacol. 2011 Feb; 62 (1):75–86.
14. Slomiany BL, Slomiany A. Endothelin-1-dependent leptin induction in gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori lipopolysaccharide. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Nov 4; 336 (4):1106–11.
15. Storr M. Therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD). Med Monatsschr Pharm. 2011 Dec; 34 (12): 446–54; quiz 455–6.
16. Zhong guo Zhong, Xi Yi Jie, He Za Zhi. Consensus on gastroesophageal reflux disease by Integrative Medicine (2010). 2011 Nov; 31 (11):1550–3.

УДК 616.36-002-092

Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении

Е.Н. Широкова, К.В. Ивашкин, В.Т. Ивашкин

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

Autoimmune hepatitis: new in diagnostics, a pathogenesis and treatment

Ye.N. Shirokova, K.V. Ivashkin, V.T. Ivashkin

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

Цель обзора. Обобщить новые данные о диагностике, патогенезе и лечении аутоиммунного гепатита (АИГ).

Основные положения. АИГ – хроническое воспалительное заболевание печени, которое характеризуется разрушением пограничной пластинки инфильтратом мононуклеаров (*interface hepatitis*) по данным гистологического исследования, гипергаммаглобулинемией и продукцией аутоантител. Генетические факторы риска развития АИГ – наличие аллелей DRB1*0301 и DRB1*0401. Уменьшение числа и функциональной активности CD4+CD25+ (регуляторных) Т-клеток ведет к нарушению иммунного гомеостаза.

Улучшение результатов лечения АИГ возможно при продолжении кортикоидной терапии до нормализации печеночных проб и гистологической картины, при раннем выявлении «трудных» пациентов и проведении длительной поддерживающей терапии после первого рецидива заболевания. Альтернативные лечебные препараты – ингибиторы кальцинейрина и мифеконолата мофетил, а также рекомбинантный интерлейкин-10, абатацепт и CD-3 специфичные антитела. Трансплантация печени – эффективный метод лечения.

The aim of review. To generalize new data on diagnostics, pathogenesis and treatment of *autoimmune hepatitis* (AIH).

Original positions. AIH is a chronic inflammatory liver disease which is characterized by destruction of terminal plate by mononuclear infiltrate (*interface hepatitis*) according to histological investigation, hypergammaglobulinemia and production of autoantibodies. Genetic risk factors of AIH development is the presence of DRB1*0301 and DRB1*0401 alleles. Decrease of number and functional activity of CD4+CD25+ (regulatory) T-cells leads to disorder of immunological homeostasis.

Improvement of AIH treatment results is possible at continuation of corticosteroid treatment before normalization of liver tests and histological pattern, at early detection of «difficult» patients and carrying out of long-term maintenance therapy after the first relapse of disease. Alternative medical agents include calcineurin inhibitors, mycophenolate mofetil, and recombinant interleukin-10, abatacept and CD-3 specific antibodies. Liver transplantation is effective treatment method.

Conclusion. Improvement of corticosteroid treatment allows to determine candidates for alternative treatment. Budesonide is a drug of choice for the

Широкова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: elshirokova@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Shirokova Elena Nikolaevna – MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development.

Contact information: elshirokova@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

Ивашкин Константин Владимирович – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

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

Заключение. Оптимизация кортикоидной терапии позволит выявить кандидатов для альтернативного лечения. Будесонид – препарат выбора для больных, ранее не получавших терапию. Разработка новых стратегий лечения возможна на основе определения ключевых дефектов иммунного гомеостаза и антигенных мишней.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, иммуносупрессия, преднизолон, азатиоприн, будесонид.

Aутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, которое характеризуется разрушением пограничной пластинки инфильтратом мононуклеаров (*interface hepatitis*) по данным гистологического исследования, гипергаммаглобулинемией и продукцией аутоантител [1, 2, 6, 28]. Патогенетической основой АИГ служит развитие иммунного ответа против собственных антигенов (или чужеродных антигенов, похожих на собственные), что ведет к нарушению нормальной регуляции иммунной системы [13].

Поскольку АИГ не имеет специфических клинических признаков, для установления диагноза требуется исключить другую патологию [13]. Отсутствие определенного этиологического фактора и характерных признаков заболевания диктует необходимость использования определенных диагностических критериев. Больным АИГ обычно назначаются кортикоиды (КС), однако они не всегда оказываются эффективными. У 9% пациентов, несмотря на хорошую приверженность лечению, наблюдается ухудшение течения заболевания, а у 50–86% – рецидив на фоне отмены КС. Развитие побочных эффектов приводит к досрочному прекращению терапии у 13% больных, а у 9% при продолжающемся лечении отмечается лишь частичное улучшение. Для лечения АИГ необходимы более специфичные и безопасные препараты.

В обзоре будут рассмотрены последние данные о патогенетических и клинических особенностях АИГ и определены важнейшие сферы будущих исследований.

Диагностика

АИГ может манифестирувать крайне разнообразно, важно распознать его на ранних стадиях [1, 3]. Как правило, в дебюте отмечаются слабость и артальгии, у 25–34% пациентов заболевание диагностируют на бессимптомной стадии [13, 25]. Бессимптомное или легкое течение болезни, как правило, наблюдается у мужчин. У них обнаруживаются повышенный уровень трансаминаз, γ -глобулинов, гистологические признаки гепатита малой активности или цирроза печени со слабо выраженным воспалением. В 26–70% случаев

patients who were not receiving treatment before. Development of new treatment strategy is possible on the basis of assessment of key defects of immunological homeostasis and antigenic targets.

Key words: autoimmune hepatitis, immunosuppression, prednisolon, azathioprin, budesonide.

появляются клинические симптомы заболевания, больные нуждаются в назначении терапии [25]. Необходимость проведения лечения как можно в более ранние сроки диктуется тем, что при отсутствии терапии у 49% больных с мягким течением заболевания в течение 15 лет разовьется цирроз печени. Более того, у нелеченых пациентов улучшение наступает реже (12% против 63%) и медленнее, а 10-летняя выживаемость ниже, чем у получавших терапию (67% против 98%) [16].

Важную часть диагностического исследования составляет определение аутоантител. Антинуклеарные антитела (ANA), антигладкомышечные антитела (SMA) встречаются при АИГ 1-го типа, а антитела к печеночно-почечным микросомам (anti-LKM1) – при АИГ 2-го типа, преимущественно у детей [8]. У некоторых больных с типичными клиническими признаками АИГ антитела могут не определяться, что ведет к ошибочному диагнозу – «криптогенный гепатит». Выявить серонегативный АИГ очень важно, так как у этих больных можно получить хороший ответ на терапию КС. В ряде случаев обнаружение антител к растворимому печеночному антигену (anti-SLA) и антител к печеночному цитозолю 1-го типа (anti-LC1) позволяет диагностировать АИГ [13].

Гистологическая картина

Характерные особенности, предполагающие наличие типичного АИГ, включают разрушение пограничной пластинки инфильтратом мононуклеаров, распространяющимся в ацинус (*interface hepatitis*), портальное и перипортальное воспаление, наличие плазматических клеток, сгруппировавшихся в розетки гепатоцитов) [1, 2, 6]. При выявлении перекрестного синдрома с холестатическими заболеваниями печени определяются признаки поражения желчных протоков, свойственные для первичного склерозирующего холангита или первичного билиарного цирроза (ПБЦ) [1, 3, 10, 26].

Балльная система диагностики

Международной группой по изучению АИГ в 1993 г. была разработана балльная система диагностики заболевания. В этой системе оцениваются клинические, лабораторные и гистологические

Таблица 1

Упрощенные диагностические критерии (2008) международной группы по изучению АИГ [23]

| Показатели | Критерии | Баллы |
|---|---|-------|
| Аутоантитела | ANA или SMA или LKM $>1:40$ | 1 |
| | ANA или SMA или LKM $>1:80$ SLA/LP положительные (>20 единиц) | 2 |
| IgG (или гамма-глобулины) | Верхняя граница нормы | 1 |
| | $>1,10$ нормы | 2 |
| Гистологическая картина | Схожая с АИГ | 1 |
| | Типичная для АИГ | 2 |
| Отсутствие вирусного гепатита | Да | 2 |
| | Нет | 0 |
| Подтвержденный АИГ: >7; вероятный АИГ: >6 | | |

признаки АИГ, а также ответ на терапию КС, что может оказаться неоценимую помошь в распознавании атипично протекающих случаев заболевания [6]. В клинической практике легче пользоваться упрощенной системой диагностики, предложенной в 2008 г., в которой предусматриваются только 4 критерия: гипергаммаглобулинемия, аутоантитела, гистологическая картина, отсутствие маркёров вирусного гепатита [23] (табл. 1). Упрощенная система отличается меньшей чувствительностью (95% против 100%), но более высокой специфичностью (90% против 73%) и точностью (92% против 82%) по сравнению с расширенной системой диагностики [7]. Данная система полезна для исключения АИГ при других заболеваниях с признаками иммунологической патологии [17, 34]. Для определения надежности параметров каждой балльной системы необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Дополнительные серологические маркёры

Основные серологические маркёры АИГ – это SMA, ANA и anti-LKM1. Другие антитела можно рассматривать как дополнительные маркёры. Высокоспецифичны для АИГ anti-SLA, направленные против рибонуклеопротеинового комплекса [38]. Они определяются у 99% больных АИГ и ассоциированы с аллелем DRB1*03 [22]. В Японии, где этот аллель встречается редко, данные антитела выявляются у 7% пациентов, в то время как в Северной Америке – у 15%. Anti-SLA могут быть использованы для выявления больных с выраженным гистологическими изменениями, нуждающихся в более продолжительной терапии, с большей вероятностью рецидива после отмены лечения, большей потребностью в трансплантации печени или более вероятным развитием печеночной недостаточности [22]. В 20–26% случаев крипто-генного гепатита также определяются эти антитела, что позволяет поставить диагноз АИГ. Эксперты не пришли к единому мнению, являются ли больные с anti-SLA отдельным подтипов пациентов с АИГ.

У части обследуемых с SMA выявляются антитела к актину. Эти антитела отличает более высокая прогностическая ценность по сравнению с SMA. Как правило, при наличии антител к актину заболевание начинается в более молодом возрасте и хуже поддается терапии КС, чем при их отсутствии [13]. У этих больных чаще развивается печеночная недостаточность и выше потребность в трансплантации печени, чем у пациентов с ANA (19% против 0%).

У 32% больных АИГ с anti-LKM1 также обнаруживают anti-LC1, направленные против цитозольной циклодезаминазы формиминотрансферазы. Они определяются в основном у детей и молодых людей до 20 лет, ассоциированы с выраженной воспалительной активностью и быстрым прогрессированием заболевания до стадии цирроза [4]. Anti-LC1 часто выявляются у больных АИГ или хроническим гепатитом С наряду с SMA и ANA.

Антитела к уридинидифосфат глюкуронилтрансферазе (УГТ) определяются у 8% пациентов с АИГ и у 6% с хроническим гепатитом D. Они обозначаются также как anti-LKM3 и часто определяются наряду с anti-LKM1, хотя в ряде случаев, особенно при фульминантном течении заболевания, могут быть единственным серологическим маркёром АИГ [13]. Поскольку данные антитела довольно редко находят у больных АИГ, их диагностическая ценность невелика.

Генетические связи

Фенотип АИГ связан с конкретными аллелями главного комплекса гистосовместимости [1, 2, 13]. У белых американцев и жителей Северной Европы АИГ ассоциирован с DRB1*0301 и DRB1*0401 [30]. Пациенты с АИГ и DRB1*0301 моложе, чаще умирают от печеночной недостаточности или нуждаются в трансплантации печени, у них чаще развиваются побочные эффекты иммуносупрессивной терапии, чем у больных с DRB1*0401. Среди последних преобладают женщины с множественной иммунологической патологией. DRB1*07

Тенденции в изучении патогенеза АИГ

Таблица 2

| Основные тенденции | Механизм | Основные признаки |
|--|--|--|
| Характеристика таргетных антигенов | Цитохром 2D6 tRNP(Ser) ^{Sec} Циклодезаминаза формиминотрансферазы УГТ Цитохром 1A2 | Таргетные антигены для anti-LKM1, SLA, LC1, LKM3, гепатита, вызванного дигидралазином, и аутоиммунного синдрома полиэндокринной эктодермальной дистрофии |
| Выявление молекулярной мимикрии | Гомологичные последовательности аминокислот между геномами вируса гепатита С, цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1-го типа и цитохромом D6, вирусом гепатита С и SMA, ANA | Перекрестно реагирующие антитела Сопутствующие иммунные заболевания |
| Распознавание генетических факторов риска внутри главного комплекса гистосовместимости | DRB1*0301, DRB1*0401 (Северная Америка, Северная Европа) DRB1*0404, DRB1*0405 (Мексика, Япония, Китай) DRB1*1301 (Южная Америка) DRB1*07, DQB1*0201 (АИГ 2-го типа) | Влияние на восприимчивость к заболеванию, фенотип и тяжесть течения в различных этнических группах |
| Распознавание генетических факторов риска вне главного комплекса гистосовместимости | Полиморфизм гена CTLA-4 Полиморфизм гена TNFA*2 Полиморфизм гена TNFRSF6 Мутация тирозинфосфатазы CD 45 Полиморфизм рецептора витамина D | Не специфичны для заболевания; влияют на клинические проявления фенотипа; этническая изменчивость |
| Установление недостаточности клеточных регуляторов | Регуляторные CD4 ⁺ CD25 ⁺ Т-клетки NKT-клетки | Уменьшение числа и расстройство функции ведет к нарушению суппрессии CD8 ⁺ Т-клеток |

ассоциирован с продукцией anti-LKM1, а аллель DRB1*1301 – с тяжелым течением заболевания, в основном у детей в Южной Америке.

Патогенез

Патогенез АИГ исследуется преимущественно на моделях мышей. Ряд черт АИГ был воспроизведен при иммунизации мышиных самок цитомегаловирусом либо аденоизом. У этих моделей отмечалась продукция антител, ассоциированных с АИГ, появлялись инфильтраты CD4⁺ Т-клеток в печени, развивались гистологические изменения с трансформацией в фиброз.

Автоантигены

К автоантigenам, ассоциированным с АИГ, относятся различные цитоплазматические энзимы (табл. 2). При АИГ 2-го типа автоантigenом выступает монооксигеназа цитохрома CYP2D6, гомологичная вирусу гепатита С, цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса. Понять патогенез АИГ у некоторых больных позволяет гомология между человеческим CYP2D6 и вирусными протеинами, в результате чего иммунная система распознает антиген вируса как собственный антиген (молекулярная мимикрия). Вследствие этого повторный контакт с этими или схожими вирусными белками может привести к нарушению собственной толерантности [9].

При АИГ антитела распознают и многие другие субстанции. Так, anti-SLA распознают трансферный рибонуклеопротеиновый комплекс tRNP(Ser)^{Sec}, anti-LC1 – циклодезаминазу формиминотрансферазы, anti-LKM3 – УГТ. Антитела к печеночным микросомам первично связываются с цитохромом CYP1A2 и ассоциированы с аутоиммунным синдромом полиэндокринной эктодермальной дистрофии (генетическим заболеванием, в основе которого лежит точечная мутация транскрипционного фактора эпителиальных клеток тимуса).

CYP1A2 может приобретать антигенные свойства в результате нарушения функции *аутоиммунного регулятора* (AIRE) и выхода аутореактивных лимфоцитов в периферическую кровь [37]. Мыши с отсутствием AIRE изучаются в качестве модели упомянутого выше синдрома. Отсутствие экспрессии собственных антигенов в медуллярных эпителиальных клетках тимуса может нарушать процесс отрицательной селекции при развитии Т-клеток тимуса. Это ведет к появлению аутореактивных Т-клеток на периферии и развитию аутоиммунного заболевания. Дальнейшее изучение функции AIRE может способствовать раскрытию патогенеза аутоиммунных заболеваний, в том числе АИГ.

Молекулярная мимикрия

Молекулярная мимикрия подразумевает, что множественные антигены с одинаковыми или похо-

жими эпитопами могут активировать CD4⁺ Т-клетки вследствие неполной специфичности антигенных рецепторов Т-клеток (см. табл. 2) [9]. В результате этой активации развивается экспансия цитотоксичных Т-клеток в печеночных инфильтратах, что может вызвать повреждение печени, и антигеннеспецифических плазматических клеток, вырабатывающих антитела. Гуморальная перекрестная реактивность (перекрестные антитела) была описана при аутоиммунных заболеваниях [9], в то время как клеточную перекрестную реактивность (перекрестно реагирующие лимфоциты) продемонстрировать было довольно трудно [13, 37].

Феномен молекулярной мимикрии объясняет, как различные факторы внешней среды, включая лекарства и вирусы, могут приводить к развитию АИГ. Это же явление может лежать в основе развития рецидива АИГ или возникновения АИГ *de novo* после трансплантации печени, а также объяснить развитие разных аутоиммунных заболеваний у одного и того же больного [37]. Для антигенов вируса гепатита С и собственных гладкомышечных и ядерных антигенов была показана перекрестная реактивность [13], а HLA B51 ассоциирован с перекрестным иммунным ответом между вирусными и микросомальными антигенами [9]. Молекулярная мимикрия может служить ключом к раскрытию тайн патогенеза АИГ.

Генетические факторы

Главный комплекс гистосовместимости контролирует презентацию антигенов иммунной системе и последующую ее активацию. Аллели DRB1*0301, DRB1*0401, DRB1*0404 и DRB1*0405 кодируют одни и те же или схожие 6 аминокислотных последовательностей в позициях 67–72. Эти аллели определяют восприимчивость к развитию АИГ 1-го типа. DRB1*0701 обеспечивает презентацию антигенов, вызывающих развитие АИГ 2-го типа. DQB1*0201 может выступать главной антигенной детерминантой АИГ, ассоциированного с anti-LKM.

Различные полиморфизмы либо точечные мутации генов, не относящихся к главному комплексу гистосовместимости, возможно, также вносят свой вклад в клиническую картину АИГ (см. табл. 2). Полиморфизм гена цитотоксического антигена 4 Т-лимфоцита (CTLA-4) ассоциирован с большей распространенностью АИГ и ПБЦ среди людей белой расы в Северной Америке и Северной Европе. Полиморфизм тумор некротизирующего фактора α (TNFA*2) ассоциирован с высокими уровнями TNF- α в сыворотке крови и обнаруживается, как правило, у молодых больных АИГ, хуже отвечающих на терапию КС по сравнению с пациентами без полиморфизма [13].

Нарушения в популяциях иммунных клеток

Регуляторные Т-клетки (CD4⁺CD25⁺Treg) модулируют пролиферацию CD8⁺ Т-клеток, пода-

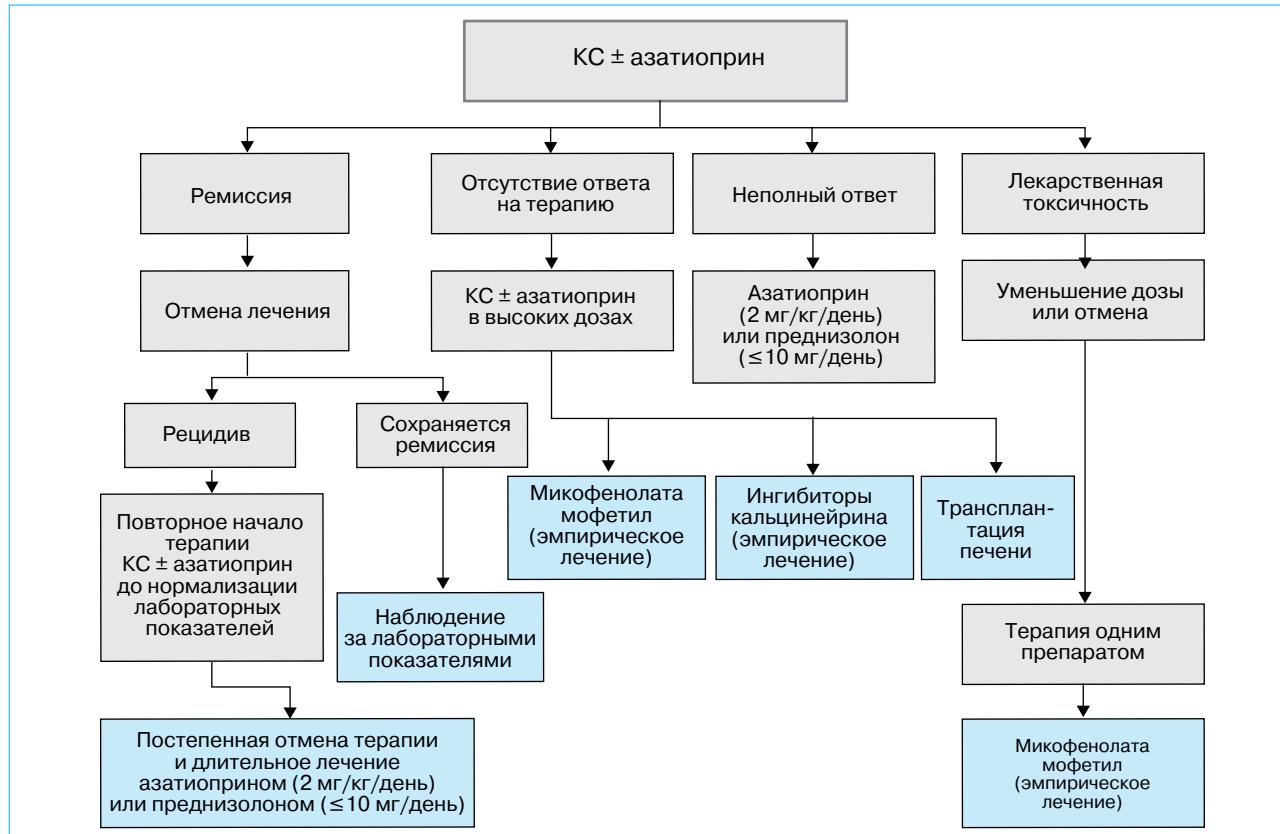
вляя продукцию интерферона гамма и увеличивая секрецию IL-4, IL-10, трансформирующего фактора роста β (см. табл. 2). При АИГ число и функциональная активность Treg-клеток снижены [27]. Это может происходить вследствие генетических факторов. Известно, что у детей, больных ПБЦ, функции Treg-клеток нарушены.

Иммунный ответ могут регулировать также естественные киллеры (NKT), у больных АИГ их активность может быть снижена. Эти клетки обнаруживаются в нормальной печени и регулируют уровни цитокинов, индуцируя апоптоз поврежденных гепатоцитов [40]. NKT-клетки отличаются цитотоксичностью — содержат гранулы и перфорины, индуцирующие апоптоз. Они обладают противовоспалительной и иммуносупрессивной функцией, поскольку продуцируют цитокин IL-4. Пуринергический receptor этих клеток отвечает на сигналы опасности, которые могут подавлять или стимулировать NKT-клетки в зависимости от того, какие из них получают этот сигнал, — наивные или активированные. Кроме того, NKT-клетки регулируют дифференцировку Treg-клеток, тем самым также воздействуя на иммунную реактивность. Разнообразие функций NKT-клеток и условий, которые влияют на их деятельность, позволяет предположить, что они играют определенную роль в патогенезе АИГ [13].

У 35% больных АИГ в гистологических образцах печени определяются плазматические клетки, окрашиваемые на IgG4 [11]. У этих больных также выше уровни IgG в сыворотке крови, а ответ на терапию КС наступает быстрее и сохраняется более длительное время. IgG4 связывает комплемент с низкой аффинностью и, вероятно, не участвует в патогенезе повреждения печени.

Лечение

Для всех форм АИГ эффективна терапия с применением КС [1, 2, 14, 28]. Используется монотерапия преднизолоном или комбинация преднизолона с азатиоприном. Данное лечение позволяет купировать симптомы, улучшить лабораторные и гистологические показатели у большинства больных, предотвращает в ряде случаев прогрессирование фиброза и увеличивает 20-летнюю выживаемость до 80%. Ранняя диагностика АИГ, продолжение терапии до полного разрешения воспалительной активности в печени, нивелирование побочных эффектов, своевременное выявление и лечение «трудных» пациентов дают возможность улучшить результаты терапии [15]. Ответ на применение КС — главный прогностический маркер, промедление в назначении лечения может привести к быстрому прогрессированию заболевания вплоть до развития цирроза и печеночной недостаточности [21]. Ключом к ранней диагностике АИГ служит понимание того факта, что заболевание



Терапевтическая тактика при АИГ

может манифестирувать по-разному и гистологическая картина также может быть весьма вариабельной [13]. Для облегчения постановки диагноза следует пользоваться балльными системами диагностики, о которых упоминалось выше.

Достижение ремиссии

Проведение терапии до полной нормализации печеночных проб (уровней трансаминаз, билирубина, γ -глобулинов) и нормализации гистологической картины печени позволяет снизить частоту рецидивов после отмены препаратов с 86 до 60% [33], а в ряде случаев и до 20%. Однако лечение до идеальной конечной точки возможно только у 40% больных АИГ, и даже у них возможен рецидив заболевания [33]. Важно выбирать для каждого пациента индивидуальный режим терапии в зависимости от ответа и переносимости лекарственных препаратов. Оптимально, если ответ на лечение наступает быстро. При ответе в течение 12 мес цирроз развивается реже (18% против 54%), а потребность в трансплантации печени меньше (2% против 15%), чем при более длительном ответе [18]. Около 77% больных отвечают на терапию на протяжении 24 мес, у многих нормализация уровня АлАТ происходит за 3–6 мес от начала лечения. У пациентов старше 60 лет ответ в этот период наблюдается чаще, чем у лиц моложе 40 лет (94% против 64%) [18]. Если ответ на

лечение неполный, то поддерживающая терапия низкими дозами преднизолона или азатиоприна либо их комбинацией продолжается длительное время (см. рисунок).

Предупреждение побочных эффектов

У 13% больных терапию КС приходится прекратить в связи с развитием косметических дефектов либо ожирения (47%), выраженного остеопороза (27%), трудно контролируемого диабета (20%). Поддерживающая комбинированная терапия (преднизолон 10 мг + азатиоприн 50 мг/день) при одинаковой эффективности по сравнению с монотерапией преднизолоном (20 мг/день) позволяет снизить частоту развития побочных эффектов с 44 до 10% [13]. Таким образом, предпочтительно проведение комбинированной терапии. Залогом успеха выступает глубоко продуманное решение о выборе режима лечения.

Другой важный аспект предотвращения побочных эффектов – понимание их природы и тщательное наблюдение за больным. Развитие серьезных побочных эффектов кортикостероидной терапии связано с увеличением ее продолжительности и дозы препарата [13]. Так, появление кушинго-ида и увеличение массы тела, как правило, происходит при лечении на протяжении 12–18 мес. Женщины в постменопаузе и пожилые больные наиболее подвержены развитию остеопороза и

компрессионных переломов позвоночника. Этим пациентам необходима поддерживающая терапия препаратами кальция (1–1,5 г/день) и витамином D₃ (400 ЕД/день). Ежегодно им следует проводить денситометрию, что позволит на ранней стадии выявлять изменения костной ткани и определять потребность в назначении бифосфонатов.

У больных, получающих азатиоприн в суточной дозе 50 мг, побочные реакции регистрируются в 10%. Основной серьезный побочный эффект при этом – подавление функции костного мозга и развитие цитопении, что наблюдается в 46% случаев [20], у 6% пациентов отмечаются выраженные гематологические нарушения. Появление токсических реакций нельзя предсказать ни по анализу генотипа, ни по исследованию активности тиопуринметилтрансферазы [20]. Обычно цитопения развивается у больных на стадии цирроза печени. Во время беременности прием азатиоприна должен быть прекращен как вследствие тератогенного эффекта препарата, так и с учетом того, что воспалительная активность печеночного процесса уменьшается и для лечения заболевания достаточно одного преднизолона.

Развитие внепеченочных новообразований при проведении традиционной иммуносупрессивной терапии составляет 1 на 194 человека-лет, вероятность возникновения опухоли равна 3% через 10 лет, риск малигнизации увеличивается в 1,4 раза. Появление данных побочных эффектов не означает, что иммуносупрессоры не должны использоваться в терапии АИГ, а диктует необходимость взвешенного подхода к их назначению в каждом конкретном случае. При наличии цитопении до начала лечения либо ее развитии на фоне терапии следует оценить активность сывороточной тиопуринметилтрансферазы [28].

Больных АИГ важно вакцинировать против вирусного гепатита А и В, так как они восприимчивы к указанной инфекции (51 и 86% соответственно).

Раннее выявление «трудных» больных

Если в течение 6 мес у больных не отмечается улучшение клинических или лабораторных данных на фоне традиционной терапии либо наблюдается ухудшение клинико-лабораторных параметров, несмотря на хорошую приверженность лечению, можно говорить об отсутствии ответа на терапию [21]. В этих случаях целесообразно пересмотреть терапевтическую тактику (см. рисунок). Необходимо назначить высокие дозы преднизолона (60 мг/день) или преднизолон (30 мг/день) в сочетании с азатиоприном (150 мг/день). При отсутствии ответа следует думать об альтернативной эмпирической терапии ингибиторами кальцинейрина, миофенолата мофетилом либо о проведении трансплантации печени [14]. Для выявления резистентных к лечению боль-

ных целесообразно использовать модель MELD (модель конечной стадии заболевания печени). Если до лечения число баллов по MELD равно 12 и выше, 90% пациентов не ответят на терапию со специфичностью 68% [32].

Терапия в случаях рецидива

Самая частая ситуация в клинической практике – это рецидив АИГ после отмены иммуносупрессивной терапии. По данным гистологического исследования биоптата печени регистрируется повторное появление воспалительной активности. Причем отмечена корреляция между, по крайней мере, трехкратным увеличением уровня АсАТ и гистологическими проявлениями активности заболевания, поэтому для диагностики рецидива редко требуется проведение биопсии. С каждым новым рецидивом и повторным курсом лечения увеличивается возможность последующего рецидива (86% после третьего курса терапии), вероятность развития побочных эффектов (70% после второго курса), цирроза печени (38%) и печеночной недостаточности (20%) [31]. Как правило, рецидив возникает через 6 мес после отмены лечения, но может наблюдаться и спустя годы, что требует пожизненного наблюдения за пациентом.

После первого рецидива обычно назначается традиционная терапия КС до нормализации лабораторных показателей, затем их доза постепенно снижается вплоть до полной отмены и проводится поддерживающее лечение азатиоприном 2 мг/кг/день (см. рисунок) [15, 24, 28]. Клинико-лабораторная ремиссия может быть достигнута у 87% больных на фоне назначенного режима терапии и сохраняться на протяжении 10 лет [24]. При наличии цитопении в качестве поддерживающей терапии вместо азатиоприна можно использовать небольшие дозы преднизолона. В большинстве случаев уровень АЛАТ нормализуется. У 87% больных поддерживающая доза преднизолона составляет 10 мг и меньше (медиана 7,5 мг/день). Терапия низкими дозами преднизолона эффективно и безопасно применялась в течение 43 лет (медиана 13,5 года) [36].

Альтернативная терапия

При непереносимости либо неэффективности КС изучалась возможность использования ингибиторов кальцинейрина – циклоспорина и такролимуса, селективно блокирующих пролиферацию лимфоцитов. Их широкое применение ограничено серьезными нежелательными явлениями, такими как нефропатия, артериальная гипертензия и др. [1, 2].

Миофенолата мофетил – антагонист синтеза пуриновых нуклеотидов – подавляет пролиферацию активированных лимфоцитов, его действие не зависит от активности тиопуринметилтрансферазы [5]. Препарат улучшает симптоматику у 39–84% больных АИГ, однако у 34–78% разви-

ваются нежелательные явления (тошнота, рвота, панкреатит, сыпь, алопеция, тромбоз глубоких вен, диарея). Кроме того, стоимость миофенолата мофетила в 6–14 раз выше, чем азатиоприна. Применение препарата может быть эффективно, в первую очередь, у взрослых пациентов с АИГ и непереносимостью азатиоприна, у детей с АИГ и лиц с нормальными желчными протоками [7].

В качестве альтернативной терапии первой линии можно рассматривать будесонид [12, 39]. Рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняло участие 203 больных АИГ, не получавших до этого лечение, продемонстрировало большую эффективность будесонида по сравнению с преднизолоном [29]. Будесонид назначался в дозе 3 мг трижды в день, преднизолон 40 мг/день в течение 4 нед, в последующем 10 мг/день, каждый препарат комбинировался с азатиоприном 1–2 мг/кг/день на протяжении 6 мес. Нормализация сывороточного уровня АлАТ отмечена в 47% случаев на фоне будесонида против 18% на фоне преднизолона, а развитие побочных эффектов – в 28 и 53% соответственно.

Перевод больных на прием будесонида после 6-месячного курса преднизолона позволил уменьшить частоту развития нежелательных явлений и поддерживать ремиссию в течение 12 мес. При наличии противопоказаний к проведению традиционной кортикостероидной терапии (ожирение, остеопороз, диабет, гипертензия, эмоциональная лабильность) будесонид может выступать в качестве препарата выбора. В случаях резистентности к терапии или стероидной зависимости будесонид оказался неэффективным. При циррозе печени и у пациентов с наличием портосистемных шунтов на фоне приема будесонида могут развиваться нежелательные явления стероидной терапии.

В ряде случаев больным АИГ может помочь только трансплантация печени. Выживаемость после операции варьирует от 83 до 92% [35], 10-летняя выживаемость составляет 75%. Рецидив АИГ после трансплантации отмечается у 12% пациентов, обычно спустя 1–8 лет после вмешательства (в среднем через 2 года). Частота возникновения рецидивов со временем увеличивается и составляет от 12% в первый год после операции до 36% через 5 лет. АИГ может протекать бессимптомно и диагностироваться только гистологически. Возникновение заболевания *de novo* служит причиной дисфункции трансплантата в 3–5% случаев трансплантаций по поводу других заболеваний печени и требует проведения надлежащей кортикостероидной терапии.

Клеточная и молекулярная терапия

Благодаря углублению и расширению знаний о патогенезе АИГ становится возможной разработка

клеточной и молекулярной терапии, направленной на сохранение адаптивной иммунной защиты, уменьшение побочных явлений лечения и позволяющей точно регулировать длительность и интенсивность иммуносупрессивного эффекта.

Treg-клетки могут быть выделены в культуру. Кортикоиды могут улучшать функцию этих клеток, но действуют неселективно и непродолжительно. Выявление популяции Treg-клеток у больных АИГ – важнейший шаг в развитии данной терапевтической стратегии.

Перспективно исследование применения рекомбинантного IL-10, уменьшающего воспаление и фиброз печени, подавляющего продукцию TNF- α и противостоящего цитокиновому ответу 1-го типа на моделях мышей. Привлекательно изучение CTLA-4, гомолога CD28 молекулы, связывающей B7 на поверхности антигенпрезентирующей клетки, что позволяет уменьшить активацию Т-клеток.

CD3 – часть рецепторного комплекса Т-клеток, необходимая для активации и передачи сигнала. Моноклональные антитела к CD3 могут обладать иммуносупрессивной активностью по отношению к Т-клеткам. Anti-CD3 увеличивают число Treg-клеток в мезентериальных и панкреатических лимфоузлах. Применение указанных антител у больных диабетом улучшает продукцию инсулина и снижает потребность в нем, по меньшей мере, на 12 мес. Данная терапия может быть использована для лечения аутоиммунных заболеваний, в частности АИГ.

Заключение

Со времени первого описания АИГ в середине прошлого столетия учёные значительно продвинулись в понимании этиологии, распознавании и лечении рассматриваемой патологии. Были разработаны и широко используются балльные системы диагностики заболевания. Животные модели обеспечили возможность изучения существующих лекарственных препаратов и разработку новой таргетной клеточной терапии.

Исследование ассоциированных с АИГ антител может улучшить специфичность диагностики и внести вклад в изучение патогенеза АИГ.

Оптимизация лечения с применением кортикоидов позволит удлинить периоды ремиссии, выявить кандидатов для альтернативной терапии. Для больных, не получавших лечение, препаратом выбора является будесонид, более эффективный и безопасный, чем другие препараты на сегодняшний день. На основе новых данных о патогенетической модели АИГ разрабатываются новые сильнодействующие лекарственные средства клеточной и молекулярной терапии.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашина. – 2-е изд. – М.: «Изд. Дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
1. Liver diseases and biliary tracts: Manual for doctors / ed.: V.T. Ivashkin. – 2 ed.: – M.: Publishing house «M-Vesti», 2005. – 536 p.
2. Ивашин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. – М.: «Изд. Дом «М-Вести», 2011. – 112 с.
2. Ivashkin V.T., Bujeverov A.O. Autoimmune liver diseases in practice of clinician. – M.: «Publishing house «M-Vesti», 2011. – 112 p.
3. Ивашин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз: Руководство для врачей. – М.: СИМК, 2012. – 176 с.
3. Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N. Cholestasis: Manual for doctors. – M.: SIMK, 2012. – 176 p.
4. Abuaf N., Johonet C., Chretien P. et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis // Hepatology. – 1992. – Vol. 16. – P. 892–898.
5. Allison A.C., Eugui E.M. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action // Immunopharmacology. – 2000. – Vol. 47. – P. 85–118.
6. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis// J. Hepatol. – 1999. – Vol. 31. – P. 929–938.
7. Aw M.M., Dhawan A., Samyn M. et al. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 51. – P. 156–160.
8. Ballot E., Homberg J.C., Johonet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 autoimmune hepatitis // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 33. – P. 208–215.
9. Bogdanos D.P., Choudhuri K., Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences// Liver. – 2001. – Vol. 21. – P. 225–232.
10. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L. et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy// Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 296–301.
11. Chung H., Watanabe T., Kudo M. et al. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis // Liver Int. – 2009. – Vol. 30. – P. 222–231.
12. Csepregi A., Rothen C., Treiber G. et al. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 1362–1366.
13. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 1. – P. 113–143.
14. Czaja A.J. Current and future treatments of autoimmune hepatitis // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 3. – P. 269–291.
15. Czaja A.J. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 934–947.
16. Czaja A.J. Features and consequences of untreated Type 1 autoimmune hepatitis // Liver Int. – 2009. – Vol. 29. – P. 816–823.
17. Czaja A.J. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis // Hepatology. – 2008. – Vol. 48. – P. 1540–1548.
18. Czaja A.J. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 51. – P. 161–167.
19. Czaja A.J. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis // Expert. Opin. Drug Saf. – 2008. – Vol. 7. – P. 319–333.
20. Czaja A.J., Shums Z., Norman G.L. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis // Autoimmunity. – 2002. – Vol. 35. – P. 475–483.
21. Czaja A.J., Carpenter H.A. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51. – P. 968–975.
22. Czaja A.J., Rakela J., Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 95. – P. 448–453.
23. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // Hepatology. – 2008. – Vol. 48. – P. 169–176.
24. Johnson P.J., McFarlane I.G., Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 958–963.
25. Kogan J., Safadi R., Ashur Y. et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients // J. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 35. – P. 75–81.
26. Lohse A.W., Meyer zum Büschenfelde K.H., Franz B. et al. Characterisation of the 'overlap syndrome' of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis (AIH) in genetically susceptible individuals // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 1078–1084.
27. Longhi M.S., Ma Y., Bogdanos D.P. et al. Impairment of CD4(+) CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 41. – P. 31–37.
28. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. Practice Guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 2193–2213.
29. Manns M.P., Woynarowski M., Kreisel W. et al. European AIH-BUC-Study Group: budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 1198–1206.
30. Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Clinical significance of HLA DRB103-DRB104 in type 1 autoimmune hepatitis // Liver Int. – 2006. – Vol. 26. – P. 1201–1208.
31. Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis // Liver Int. – 2007. – Vol. 27. – P. 507–515.
32. Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1138–1145.
33. Montano-Loza A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 1005–1012.
34. Neuhauser M., Björnsson E., Treeprasertsuk S. et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105. – P. 345–353.
35. Ratziu V., Samuel D., Sebagh M. et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30. – P. 131–141.
36. Seela S., Sheela H., Boyer J.L. Autoimmune hepatitis type 1: safety and efficacy of prolonged medical therapy // Liver Int. – 2005. – Vol. 25. – P. 734–739.
37. Vergani D., Choudhuri K., Bogdanos D.P. et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis // Clin. Liver Dis. – 2002. – Vol. 6. – P. 727–737.
38. Wies I., Brunner S., Henninger J. et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1510–1515.
39. Zandieh I., Krygier D., Wong V. et al. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada // Can. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 22. – P. 388–392.
40. Zhang C., Zhang J., Tian Z. The regulatory effect of natural killer cells: do «NK-reg cells» exist? // Cell. Mol. Immunol. – 2006. – Vol. 3. – P. 241–254.

УДК [616.149-008.341.1-02:616.36-004]-085

Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени

Е.А. Федосынина, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

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

Principles of portal hypertension treatment at patients with liver cirrhosis

E.A. Fedosina, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development, Medical faculty, Chair of internal diseases propedeutics, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital #2, department of hepatology

Цель обзора. Описать современные принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени (ЦП).

Основные положения. Одним из наиболее значимых осложнений ЦП является портальная гипертензия – острое кровотечение из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка, асцит, гепаторенальный синдром. Кровотечение из ВРВ – критическое состояние, при котором в течение последующих 6 нед умирает 15–20% больных.

Пациентам с острым эпизодом кровотечения целесообразно назначать вазоконстрикторы, антибактериальные препараты в сочетании с эндоскопическими методами лечения. Для профилактики кровотечений используются β -адреноблокаторы, эндоскопические методики.

Гепаторенальный синдром чаще всего присоединяется при развитии инфекционных осложнений ЦП. Без лечения или пересадки печени больные с гепаторенальным синдромом 1-го типа живут не более 2 нед. Для этих больных препаратами выбора служат также вазоконстрикторы в комбинации с альбумином. Метод профилактики – тщательный мониторинг за другими осложнениями цирроза, компенсация функции печени.

Заключение. Пациенты с циррозом печени и портальной гипертензией – тяжелая группа больных.

The aim of review. To describe modern principles of portal hypertension treatment in patients with *liver cirrhosis* (LC).

Original positions. One of the most significant LC complications is portal hypertension - acute bleeding from varicose veins (VV) of the esophagus and the stomach, ascites, hepatorenal syndrome. VV bleeding is a critical state at which 15–20% of patients die within subsequent 6 wks.

Patients with acute episode of bleeding require treatment by vasoconstrictors, antibiotics in combination to endoscopic methods of treatment. For bleeding prophylaxis β -adrenoblockers, endoscopic procedures are used.

Hepatorenal syndrome is associated to infections most often. Without treatment or liver transplantation patients with hepatorenal syndrome of the 1st type live for no more than 2 wks. Vasoconstrictors in combination to albumin are drugs of choice for these patients. Prophylaxis requires careful monitoring for other complications of cirrhosis, compensation of liver function.

Conclusion. Patients with liver cirrhosis and portal hypertension are severe patients. Life prognosis most often is determined by infections and associating renal failure (hepatorenal syndrome), esophageal varices bleedings. As the major part of these states peripheral vasodilation, prescription of vasoconstrictors (first of

Федосынина Екатерина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: starkat@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Fedosina Ekaterina Aleksandrovna – MD, assistant-professor of the chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: starkat@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

Жизненный прогноз таких пациентов чаще всего определяют инфекционные осложнения и присоединяющаяся почечная недостаточность (гепаторенальный синдром), кровотечения из ВРВ пищевода. Поскольку важнейшим звеном этих состояний служит периферическая вазодилатация, назначение вазоконстрикторов (в первую очередь терлипрессина) патогенетически оправдано и приводит как к остановке острых кровотечений из ВРВ пищевода, так и к восстановлению работы почек при развитии функциональной почечной недостаточности.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, асцит, гепаторенальный синдром.

Одним из наиболее значимых осложнений цирроза печени (ЦП) является *портальная гипертензия (ПГ)*. В настоящее время принято следующее определение ПГ – это клинический симптомокомплекс, который гемодинамически проявляется патологическим повышением портального градиента давления, что приводит к формированию портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени.

Портальная вена – в среднем 0,9 см в диамetre, протяженностью 5–8 см, венозное давление в ней 3–7 мм рт. ст. При циррозе как наиболее частой причине появления портальной гипертензии *варикозно-расширенные вены* (ВРВ) развиваются при градиенте давления в печеночной вене ≥ 10 –12 мм рт. ст. Синдром ПГ формируется вследствие повышения сопротивления портальному току крови (на уровне печени, выше или ниже ее) и увеличения объема портальной крови. Клинически он проявляется увеличением размеров селезенки, варикозным расширением вен пищево-

all — terlipressin) is pathogenically justified and results in arrest of acute bleedings from esophageal VV, and in functional recovery of kidneys at renal failure.

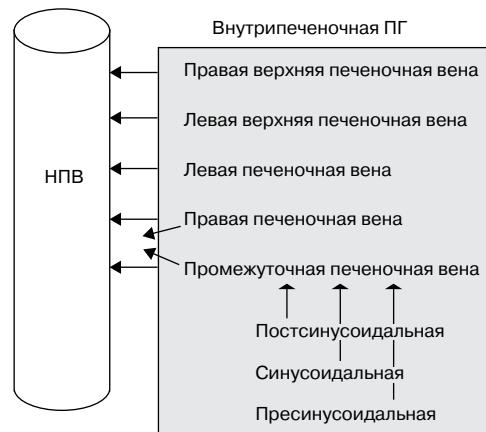
Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, bleeding from varicose veins of the esophagus and the stomach, ascites, hepatorenal syndrome.

да и желудка с кровотечением из них, асцитом.

Повышение сопротивления портальному току крови возникает в результате действия двух факторов – развития соединительной ткани и перестройки кровотока в печени (механический фактор) и обратимого сокращения перисинусоидальных миофибробластов и гладкомышечных клеток портоколлатеральных сосудов (динамический фактор). Увеличение объема портальной крови при ЦП происходит за счет расширения сосудов внутренних органов, приводящего к системной вазодилатации с развитием гиперкинетического типа кровообращения.

Варикозно-расширенные вены на момент установления диагноза цирроза определяются у половины больных. У 30% пациентов с вирусным циррозом ВРВ пищевода формируются в течение 5 лет. При алкогольном ЦП риск их образования больше – у 50% за 2 года. Кровотечение из ВРВ пищевода и желудка – критическое состояние, при котором в последующие 6 нед умирает 15–20% больных. Вероятность развития кровоте-

Надпеченочная ПГ



Подпеченочная ПГ

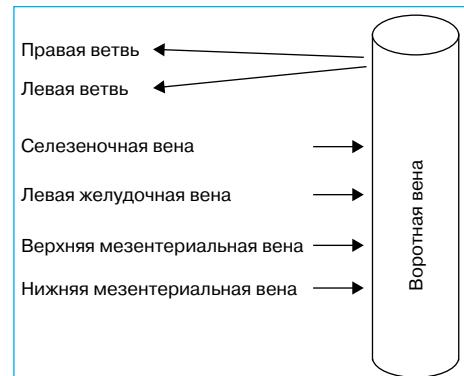


Рис. 1. Анатомическая систематизация портальной гипертензии

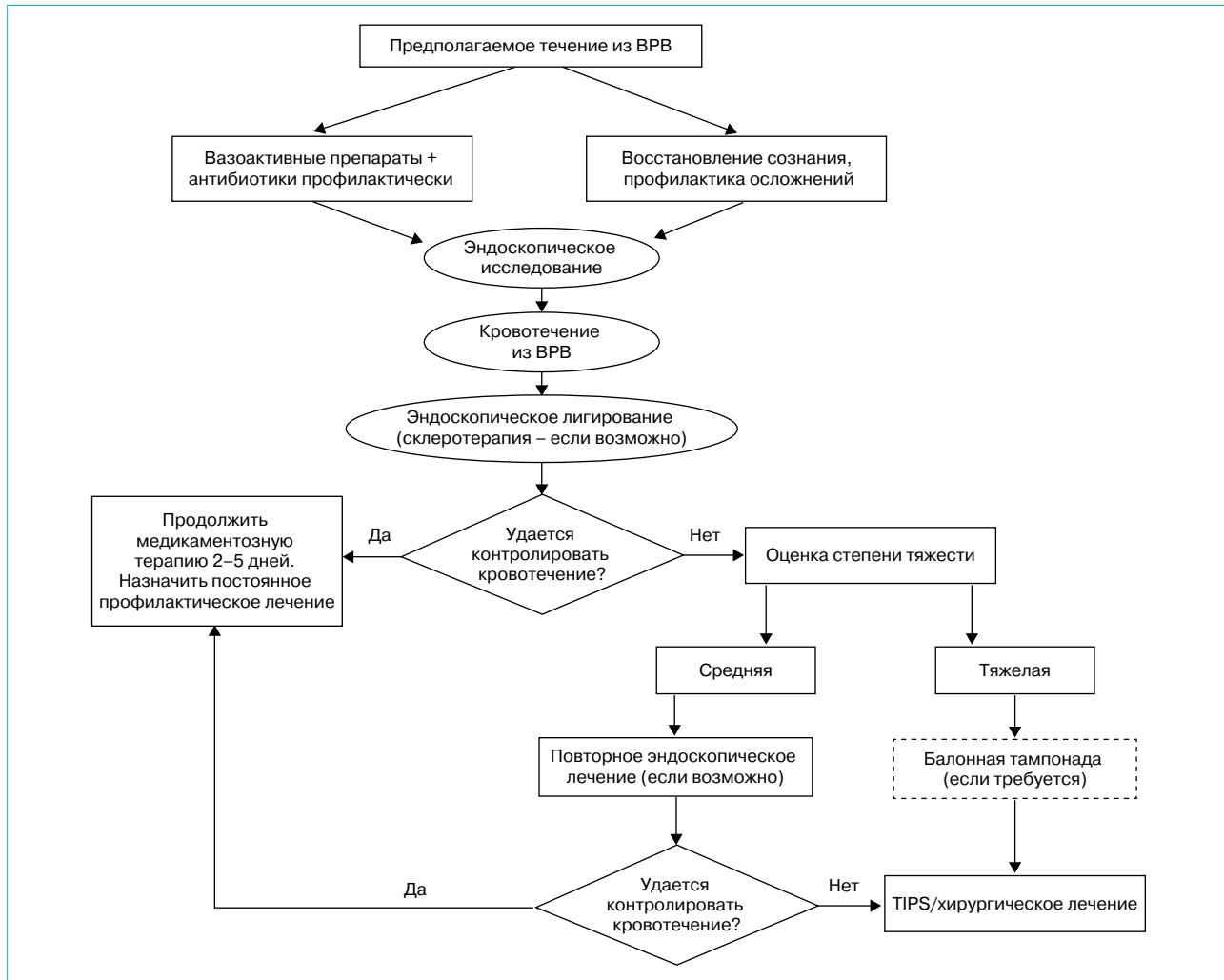


Рис. 2. Алгоритм лечения острого кровотечения из варикозно-расширенных вен

чения зависит от нескольких критериев — уровня внутрибрюшного давления, позы, фазы дыхания и выброса биологически активных веществ. К факторам риска относятся: класс С по Child-Pugh, эндоскопические признаки «красных маркёров» (телеангиоэктазии, пятна «красной вишни»).

Классификация ПГ основана на локализации портального блока (рис 1).

Надпеченочная ПГ развивается вследствие: тромбоза печеночных вен (синдром Бадда–Киари, инвазия опухолью); обструкции **нижней полой вены** (НПВ) — мембрана в просвете НПВ, инвазия опухолью; заболеваний сердечно-сосудистой системы — констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация.

Внутрипеченочная ПГ подразделяется на пресинусоидальную (при болезни Рандю–Ослера, врожденном фиброзе печени, амилоидозе, миелопролиферативных заболеваниях, воздействии токсичных веществ и т. д.), синусоидальную (все случаи ЦП, алкогольный гепатит тяжелого течения, лекарственные гепатиты и т. д.) и постсинусоидальную (веноокклюзионная

болезнь, алкогольный центролобулярный гиалиновый склероз).

Подпеченочная ПГ встречается при тромбозе воротной, селезеночной вен, наличии висцеральной артериовенозной fistулы.

Помимо клинических данных, диагноз ПГ подтверждается (косвенно) при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) — обнаружении ВРВ пищевода и желудка. При УЗИ органов брюшной полости признаками портальной гипертензии служат расширение воротной вены до 13 мм, снижение скорости кровотока по ней либо ретроградный кровоток, а также обнаружение портокавальных коллатералей (параумбиликальная вена, варикозные расширения селезеночной вены и др.). Уточнить размеры сосудов и в некоторых случаях предположительную причину нарушения портального кровотока позволяет **компьютерная томография** (КТ) и селезеночная или транспеченочная портография. При необходимости возможно определение давления в воротной вене: напрямую — путем чрескожной чреспеченочной катетеризации или косвенно — с помощью трансъюгуллярной катете-

Препараты выбора и способы лечения при острых кровотечениях из варикозно-расширенных вен

| Препараты и вид вмешательства | Доза | Длительность | Наблюдение |
|--|--|---|--|
| Вазоконстрикторы | | | |
| Октреотид | Болюсно 50 мкг, затем путем длительной инфузии 50 мкг/ч | 2–5 дней | При неконтролируемом кровотечении возможно повторное болюсное введение в течение часа. При отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS |
| Терлипрессин | Внутривенно 2 мг каждые 4 ч в течение 48 ч, затем внутривенно по 1 мг каждые 4 ч | 2–5 дней | При отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS |
| Соматостатин | Болюсно 250 мкг, затем капельно 250–500 мкг/ч | 2–5 дней | При неконтролируемом кровотечении возможно повторное болюсное введение в течение часа. При отсутствии эффекта решить вопрос о проведении TIPS |
| Вапреотид (гексапептидный аналог соматостатина, в РФ не зарегистрирован) | Болюсно 50 мкг, затем капельно 50 мкг/ч | 2–5 дней | При повторном кровотечении во время терапии решить вопрос о проведении TIPS |
| Антибактериальные средства | | | |
| Цефтриаксон | Внутривенно 1 г/сут | 5–7 дней либо до выписки из стационара | Назначается коротким курсом – если не развился спонтанный бактериальный перитонит (СБП). Рекомендовано при декомпенсированном заболевании и/или резистентности к хинолонам |
| Норфлоксацин | 400 мгperorально 2 раза в день | 5–7 дней либо до выписки из стационара | Рекомендовано при небольшой вероятности развития резистентности к хинолонам |
| Эндоскопическая терапия | | | |
| Эндоскопическое лигирование | Однократно в ходе диагностической ЭГДС | Пока не будет достигнута облитерация варикозных узлов | При повторном кровотечении во время терапии решить вопрос о проведении TIPS |
| Эндоскопическая склеротерапия | Однократно в ходе диагностической ЭГДС | Только во время диагностической ЭГДС | Продолжить совместно с лигированием пока не будет достигнута облитерация варикозных узлов |

Примечание. Использовать необходимо только один вазоконстрикторный препарат из перечисленных в таблице, в комбинации с одним антибиотиком и одним из видов эндоскопического вмешательства.

ризации одной из печеночных вен, при которой измеряют давление в печеночной вене и давление заклинивания печеночной вены. «Золотой стандарт» в оценке ПГ и степени ее выраженности – портальный градиент давления.

Общие принципы лечения больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта предполагают немедленную госпитализацию больного в хирургическое отделение, максимально быстрое восстановление объема циркулирующей крови с помощью постановки внутривенного катетера и последующей массивной инфузионной терапии, проведение гемостатической терапии, применение свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы при наличии нарушений свертываемости крови (рис. 2).

В соответствии с механизмом снижения портального давления применяемые лекарственные средства можно разделить на две основные группы.

- Вазодилататоры, влияющие на динамический компонент портальной резистентности (нитраты – изосорбид 5-мононитрат). В качестве монотерапии нитраты используются редко и обычно применяются в комбинации с вазопрессином.

- Вазоконстрикторы, которые снижают портальное давление, вызывают спланхническую вазоконстрикцию и соответственно уменьшают объем портальной крови (см. таблицу).

К прямым вазоконстрикторам относится вазопрессин и его синтетический аналог терлипрессин. Эти препараты непосредственно воздействуют на гладкомышечные клетки сосудов. Механизм действия непрямых вазоконстрикторов (соматостатин и его синтетический аналог октреотид) связан с подавлением активности эндогенных вазодилататоров (в частности, глюкагона). Вазоактивные препараты (соматостатин, октреотид, терлипрессин) должны применяться в

комбинации с эндоскопическими методами лечения, первое место среди которых принадлежит эндоскопическому лigationю, хотя при отсутствии технической возможности применения эндоскопическая склеротерапия [5]. Паравазальное или интравазальное введение склерозирующих средств также рекомендовано при кровотечениях из изолированных ВРВ желудка. Для профилактики инфекционных осложнений необходимо профилактическое назначение антибактериальных препаратов.

В настоящее время терлипрессин доступен и в РФ, до этого он с успехом применялся для лечения кровотечений из ВРВ, а также *гепаторенального синдрома* (ГРС) у больных ЦП в европейских странах.

Терлипрессин (Н-триглицил-8-лизин-вазопрессин) – синтетический аналог гормона задней доли гипофиза – вазопрессина с более выраженным, чем у природного вещества, сосудосуживающим эффектом. Фармакологические свойства проявляются в сосудосуживающем действии на артериолы, венулы, вены висцеральных органов и гладкую мускулатуру, что приводит к снижению кровотока через печень и уменьшению портального давления. По времени терлипрессин действует более продолжительно, чем лизин-вазопрессин.

Согласно данным мета-анализа 20 рандомизированных исследований с участием 1609 пациентов установлено, что у больных с острым кровотечением из ВРВ использование терлипрессина приводит к статистически значимому снижению общей летальности по сравнению с плацебо (уменьшение относительного риска на 34%) [Ioannou G.N., Doust J., Rockey D.C., 2003]. Высокая частота побочных эффектов в результате системного действия вазопрессина (сердечная, мозговая, мезентериальная ишемия, артериальная гипертензия, флебиты), даже при одновременном введении нитратов, ограничивает его широкое использование (в Европе не применяется). Терлипрессин имеет меньшее число побочных эффектов, чем вазопрессин, и назначается значительно чаще. Также в статье J. Bosch и соавт (2003), посвященной современным методам лечения ПГ, отмечено, что препаратом выбора служит терлипрессин, так как только он доказанно повышает выживаемость больных с острыми кровотечениями из ВРВ. При отсутствии терлипрессина возможно использование соматостатина, октреотида или ванреотида.

При массивном кровотечении, когда проведение склерозирующей терапии оказывается невозможным из-за плохой видимости, прибегают к баллонной тампонаде варикозных узлов пищевода с помощью зонда Сенгстейкена–Блейкмора или зонда Линтона–Нахласса (при локализации варикозных вен в фундальном отделе желудка). Зонд устанавливают на срок не более 12–24 ч. У неко-

торых пациентов после его удаления кровотечение может возобновиться.

Невозможность остановки кровотечения, его быстрые рецидивы после первоначального гемостаза, а также необходимость применения большого количества консервированной крови (свыше 6 доз в течение 24 ч) служат показаниями к хирургическому лечению (шунтирующие операции, транссекция пищевода).

Первичная профилактика варикозных кровотечений проводится у больных ЦП классов А и В по Child–Pugh с незначительным варикозным расширением вен и/или при портальной гипертензионной гастропатии. Для этого используются неселективные β -адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол), которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%. Препараты назначают в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25% либо (при исходно низком пульсе) до 55 ударов в минуту. Дозы пропранолола варьируют от 80 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут (максимальная). В случае противопоказаний альтернативой служит применение изосорбида мононитрата. При достижении целевых дозировок β -блокаторов градиент портального давления снижается ниже 10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения.

Прием неселективных β -адреноблокаторов или эндоскопическое лigation ВРВ пищевода показано с целью профилактики кровотечения у пациентов с расширением вен пищевода средней и большой степени, причем выбор лечебной тактики определяется индивидуально, учитывая наличие противопоказаний и побочных эффектов от рекомендованных методов. У данной группы больных возможно применение карведилола, который является неселективным β -адреноблокатором с существенной анти- α_1 -адренергической активностью. В клинических исследованиях было показано, что карведилол вызывает более выраженное уменьшение портального давления, чем пропранолол, однако требуется дальнейшее изучение эффективности этого препарата.

Вторичная профилактика должна начинаться как можно раньше, так как первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения у больных циррозом в 60% случаев сопровождается его рецидивом. Тем, у кого не проводилась первичная профилактика, назначают β -блокаторы или проводят эндоскопическое лigation, либо рекомендуют и то, и другое. Пациенты, получавшие β -блокаторы, подвергаются эндоскопическому лigationу ВРВ с 6-х суток от момента кровотечения. При отсутствии эффекта от эндоскопической и медикаментозной терапии возможно проведение *трансьюгурального внутритечевочного портокавального шунтирования* (TIPS) с дальнейшим выполнением пересадки печени.

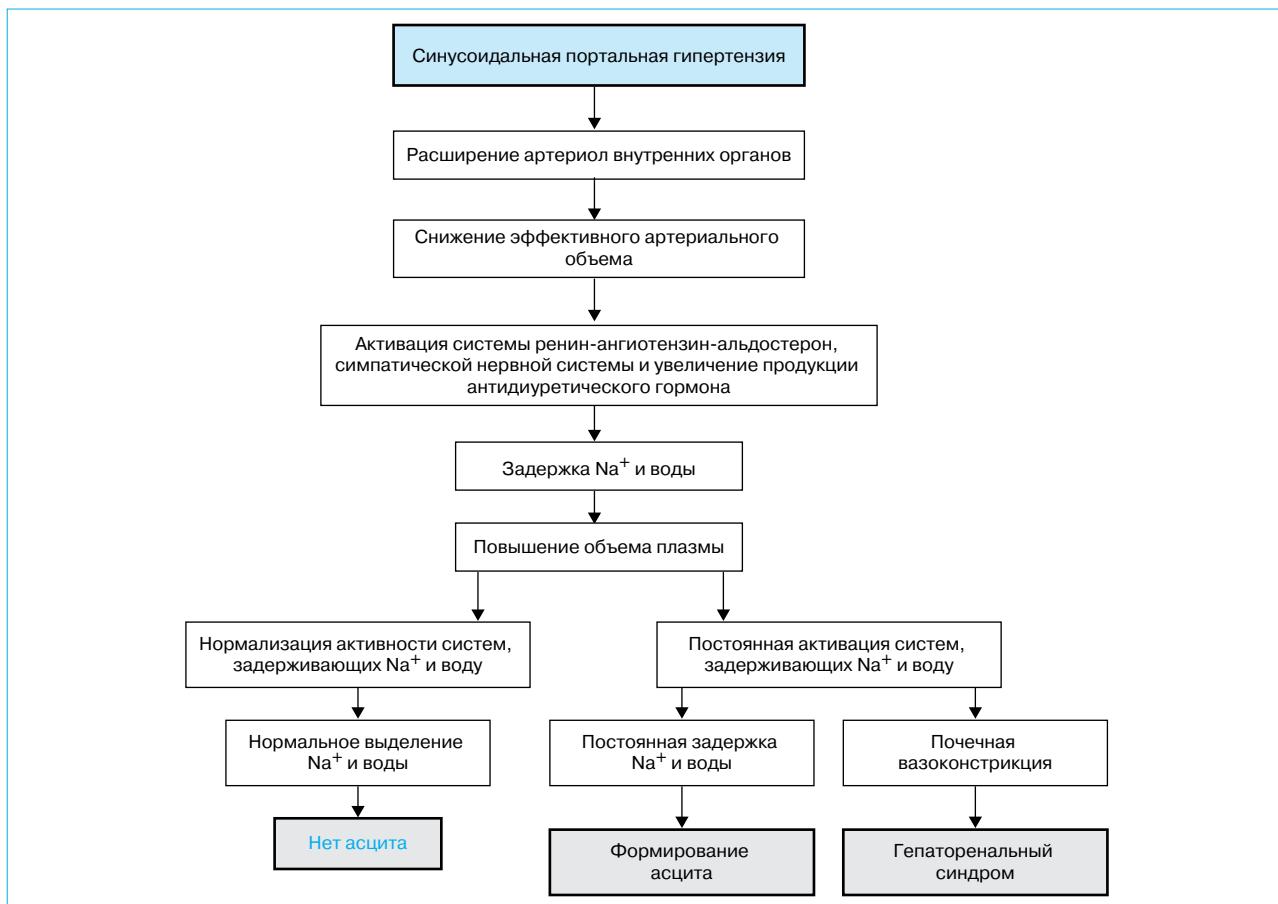


Рис. 3. Патогенез формирования асцита при ЦП в соответствии с теорией вазодилатации и развития функциональной почечной недостаточности (по V. Arroyo) [3]

Наличие ВРВ само по себе не является показанием для трансплантации печени. Решение вопроса об операции принимается с учетом степени декомпенсации функции печени и общего состояния больного.

Другим наиболее частым проявлением ПГ служит **асцит** — патологическое накопление жидкости в брюшной полости. Развитие асцита значительно ухудшает прогноз жизни пациентов с ЦП. Данное осложнение встречается более чем у 50% больных с 10-летней длительностью заболевания. В 80–85% наблюдений в роли основной причины асцита выступают хронические заболевания печени. Встречается он также при опухолях органов брюшной полости, застойной сердечной недостаточности и в ряде других случаев.

Классифицируется асцит по степени выраженности: 1-я степень — жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании; 2-я степень проявляется симметричным увеличением живота; 3-я степень представляет собой напряженный асцит. Пациентам с циррозом печени и асцитом, не поддающимся лечению диуретиками (10%), ставится диагноз резистентного асцита.

Патогенез асцита при ЦП до конца не ясен. Для объяснения взаимосвязи и последовательности развития водно-электролитных и сосудистых изменений предложено несколько теорий. Наиболее обоснованной представляется «теория периферической вазодилатации», которая предполагает, что начальным патогенетическим звеном служит расширение периферических артериол (рис. 3). Вследствие увеличения емкости сосудов и уменьшения эффективного объема плазмы происходит спазм почечных артерий и снижение клубочковой фильтрации. Последующая активация симпатической нервной системы и *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* (РААС) приводит к формированию функциональной почечной недостаточности. Гиперренинемия вызывает повышение продукции ангиотензина II, что ведет к спазму гладкомышечных клеток, вазоконстрикции и угнетению канальцевой абсорбции натрия. Имеющая место гиперпродукция альдостерона повышает реабсорбцию натрия в собирательных трубочках нефrona. Происходящие сосудистые изменения и нарушения водно-электролитного баланса, в конечном счете, приводят к нарушению функции почек, что проявляется развитием ГРС. Однако конкретные причины расширения

органных и других периферических артерий пока неясны.

Клиническая картина может развиваться постепенно в течение нескольких месяцев или появиться внезапно в остро развивающихся ситуациях. Обычно больной впервые замечает асцит, когда увеличивается объем живота. При более выраженном скоплении жидкости из-за подъема диафрагмы может появиться одышка. Из-за резкого увеличения размеров брюшной полости возможно появление диспепсии.

При осмотре пациента выявляются симптомы, характерные для заболеваний печени, а при перкуссии над местом скопления в брюшной полости свободной жидкости (более 1,5 л) вместо тимпана определяется тупой звук. При напряженном асците пальпация внутренних органов затруднена, однако печень и селезенка могут баллотировать.

В лабораторных показателях обнаруживаются изменения, вызванные основным заболеванием. Для выявления в брюшной полости очень малых количеств *асцитической жидкости* (АЖ) и уточнения происхождения асцита могут быть использованы УЗИ и КТ. В сомнительных случаях целесообразно провести лапароскопическое исследование.

Особое место при постановке диагноза занимает исследование асцитической жидкости. Абдоминальный парacentез с биохимическим и цитологическим исследованием АЖ проводится всем пациентам при впервые выявленном асците для определения причины его возникновения. При доказанном циррозе показаниями к выполнению диагностического парacentеза служат: госпитализация пациента, признаки инфекции, *печеночная энцефалопатия* (ПЭ), ухудшение функции почек, желудочно-кишечное кровотечение (перед назначением антибиотиков).

Лечебный большеобъемный парacentез проводится больным с напряженным асцитом для облегчения их состояния, уменьшения одышки. Эвакуация АЖ осуществляется с помощью мягкого катетера, входящего в состав стерильного набора для выполнения парacentеза. Катетер вводят на 2 см ниже пупка по срединной линии или на 2–4 см медиальнее и выше переднего верхнего отростка подвздошной кости. Полученную жидкость направляют на биохимический (общий белок, альбумин, амилаза), цитологический анализ и посев.

Особое диагностическое значение имеет *сывороточно-асцитический градиент* (СААГ), тесно коррелирующий со степенью портальной гипертензии. СААГ = альбумин сыворотки – альбумин АЖ. Значения СААГ 1,1 г/дл и выше в 80% случаев свидетельствуют в пользу ПГ как причины развития асцита, при показателе ниже 1,1 г/дл, необходимо исключить карциноматоз брюшины, туберкулез, панкреатит, нефротический синдром.

Осложнения парacentеза редки, наиболее часто встречаются подтекание АЖ из места пункции на протяжении нескольких дней, гематома брюшной стенки. Более серьезные осложнения составляют менее 0,2% и включают в себя повреждения органов брюшной полости либо нижней эпигастральной артерии.

Общие принципы лечения асцита. В соответствии с рекомендациями IAC пациенты с 1-й степенью асцита не нуждаются в лечении и/или соблюдении диеты со сниженным содержанием натрия.

При 2-й степени асцита назначается бессолевая диета, дополнительно – спиронолактон в начальной дозе 50–200 мг/сут или амилорид 5–10 мг/сут. Увеличение дозы спиронолактона осуществляется постепенно: шаг – 100 мг в 7 дней. Максимальная доза препарата составляет 400 мг/сут. Критерий эффективности проводимой терапии – уменьшение массы тела не менее чем на 2 кг в неделю. Неэффективность монотерапии спиронолактоном или развитие гиперкалиемии служит основанием для добавления фуросемида. Начальную дозу последнего (40 мг/сут) постепенно увеличивают на 40 мг каждые 7 дней до максимальной в 160 мг/сут. Спиронолактон назначается в дозе до 400 мг/сут, в случае гиперкалиемии применяется максимально допустимая доза. Наибольшее снижение массы тела для пациентов с асцитом без периферических отеков составляет 0,5 кг/сут, с асцитом и периферическими отеками – 1 кг/сут.

Следует отметить, что диуретическая терапия обязательно должна проводиться при тщательном мониторировании состояния больного с учетом уровня его сознания, содержания электролитов сыворотки крови (натрий и калий). Снижение сывороточной концентрации натрия ниже 120 ммоль/л, прогрессирующая почечная недостаточность и углубление ПЭ служат показанием для срочной отмены диуретиков. При снижении сывороточной концентрации калия ниже 3 ммоль/л следует отменить фуросемид, при повышении концентрации выше 6 ммоль/л – отменить спиронолактон.

Пациентам с 3-й степенью асцита проводят тотальный парacentез с назначением альбумина – 8 г на каждый удаленный литр АЖ в целях профилактики циркуляторных расстройств. Эта процедура безопасна, эффективна и имеет меньше побочных проявлений, чем диуретическая терапия. При эвакуации жидкости объемом более 5 л предпочтительно применять альбумин, а не плазмолемещающие растворы (декстран, полиглюкин и др.). В дальнейшем, ввиду задержки натрия у таких пациентов, им назначаются достаточно высокие дозы диуретиков в сочетании с бессолевой диетой.

Радикальный метод лечения ЦП, осложненного резистентным асцитом, – трансплантация,

что часто сопряжено с длительным наблюдением в Листе ожидания пересадки печени. Поэтому в течение периода, предшествующего операции, пациенты подвергаются TIPS или по необходимости им выполняется парацентез в сочетании с внутривенной инфузией альбумина 1 раз в 2–4 нед.

У части больных происходит инфицирование АЖ: в зависимости от количества нейтрофилов и результатов посева – это бактериальный асцит, спонтанный бактериальный перитонит, вторичный бактериальный перитонит, полимикробный бактериальный асцит. Для лечения используются антибактериальные препараты, преимущественно цефалоспорины 3-го поколения, возможно назначение фторхинолонов.

Другим грозным осложнением порталной гипертензии является **гепаторенальный синдром** (ГРС) – функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек. В той или иной степени выраженности он обнаруживается у большинства пациентов с ЦП и асцитом. Развивается в поздней фазе заболевания, когда у больного имеются выраженные нарушения гемодинамики, артериальная гипотензия, задержка натрия и дилатационная гипонатриемия. Возможны и ятрогенные причины этого осложнения – неадекватная мочегонная терапия, назначение нестероидных противовоспалительных средств, большебъемный парацентез без введения альбумина.

Диагностические критерии гепаторенального синдрома для больных ЦП (Salerno F. и соавт.):

- цирроз с асцитом;
- креатинин сыворотки крови выше 1,5 мг/дл (>133 ммоль/л);
- не отмечается снижение сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) после 2-дневной отмены диуретической терапии и введения жидкости с альбумином (рекомендуемая доза альбумина 1 г/кг/сут до максимальной 100 г/сут);
- отсутствие других причин для развития почечной недостаточности (шок, сепсис, уменьшение объема циркулирующей плазмы, использование нефротоксичных лекарственных средств);
- исключены паренхиматозные заболевания почек при наличии протеинурии (>500 мг/сут), микрогематурии (>50 эритроцитов в поле зрения) и/или изменений почек при УЗИ.

Возможно развитие двух типов гепаторенального синдрома. ГРС 1-го типа протекает с быстрой декомпенсацией, уровень сывороточного креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл. Этот синдром чаще возникает на фоне СБП, алкогольного гепатита или выполнения объемного парацентеза без последующего восполнения альбумином. Без лечения или пересадки печени больные с ГРС 1-го типа живут не более 2 нед. ГРС 2-го типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени, тесно связан с резистентным асцитом, имеет медленное течение; почечная недостаточ-

ность менее выражена (креатинин сыворотки не превышает 1,5–2,5 мг/дл).

Основное значение в развитии ГРС имеет снижение почечного кровотока вследствие вазоконстрикции сосудов почек при вазодилатации сосудов органов брюшной полости. При повышении уровня вазодилататоров (оксид азота, простациклин, глюкагон) и уменьшении активации К⁺-каналов снижается сосудистый тонус. Глюкагон, уровень которого повышен при ЦП, уменьшает чувствительность мезентериальных артериол к катехоламинам и ангиотензину II, что вызывает вазодилатацию; системное АД снижается. Компенсаторно увеличивается сердечный выброс. В ответ на системную вазодилатацию в почках происходит выброс вазоконстрикторов, которые должны оказать системный и органный эффект. На ранних стадиях заболевания почки обеспечивают адекватную органную регуляцию гемодинамики за счет выработки собственных вазодилататоров. При наличии тяжелых осложнений цирроза (например, при СБП, выраженной печеночной недостаточности) развивается стойкая вазоконстрикция почек, так как включается механизм порочного круга, когда дефицит кровоснабжения вызывает еще больший выброс вазоконстрикторов. В таких случаях вазоконстрикция становится необратимой. Вследствие местной выработки большого количества вазодилататоров в мезентериальных сосудах их вазоконстрикция не наступает.

Гипотензия через барорецепторы приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. РААС активирована у большинства больных ЦП, а при развитии ГРС активность этого механизма значительно возрастает. Ангиотензин II вызывает спазм эfferентных артериол клубочков. Поэтому даже если почечный кровоток снижается, клубочковая фильтрация сохраняется.

Следующим по значимости вазоконстрикторным механизмом служит неосмолярно обусловленный подъем уровня антидиуретического гормона, или вазопрессина. Наличие гипонатриемии оказывает действие также через осмолярно-зависимый механизм активации. Вазопрессин вызывает вазоконстрикцию через V1-рецепторы сосудов, а увеличение канальцевой реабсорбции воды – через V2-рецепторы. В большей степени он вызывает мезентериальный вазоспазм, чем почечный.

Вазоконстрикция афферентных артериол приводит к снижению тока плазмы, клубочковой фильтрации и увеличению реабсорбции в канальцах натрия и воды. Большое значение в развитии ГРС имеет уменьшение объема (констрикция) мезангимальных клеток, которое сопровождается снижением клубочковой фильтрации. При ЦП повышены уровни эндотелина-1, лейкотриенов C4 и D4, которые также служат мощными вазо-



Рис. 4. Схема ведения пациентов с гепаторенальным синдромом

констрикторами. Свой вклад в развитие асцита и ГРС вносят и эйкосаноиды (простагландин, простациклин), оксид азота, лейкотриены, активация калликреинкининовой системы почек.

Специфических симптомов ГРС нет. Клинические признаки определяются сочетанием симптомов острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. К типичным почечным признакам относятся олигурия, снижение фильтрационной функции почек с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина и азота мочевины крови. При этом концентрационная способность почек достаточно сохранна. Протеинурия, изменения в мочевом осадке при ГРС минимальны и обнаруживаются редко.

Общие принципы лечения гепаторенального синдрома (рис. 4). Лечение ГРС осуществляется на фоне продолжающейся терапии печеночной недостаточности. Лучшим методом лечения, несомненно, является пересадка печени. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаместили. Вазоконстрикторы назначают ввиду того, что начальным звеном в патогенезе ГРС служит расширение артерий внутренних органов, вызванное активацией эндогенных вазоконстрикторных систем с частичным спазмом почечных сосудов. Внутривенное введение терлипрессина – одного или вместе с альбумином как плазмозаместителем значительно улучшает функцию почек и снижает уровень сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл у 60–75% больных, леченных в течение 5 дней; повторных случаев развития ГРС не отмечалось. Мета-анализ 5 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с вовлечением 243 пациентов с ЦП и ГРС показал, что тер-

липрессин эффективнее плацебо в восстановлении функции почек [4]. Эти данные подтверждены мета-анализом 4 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с участием 223 пациентов [11].

Альбумин назначают в первый день в дозе 1 г/кг массы тела, в последующие дни по 20–40 г, терлипрессин – по 0,5–1 мг внутривенно каждые 4–6 ч, максимальная доза 2 мг каждые 4 ч. Терлипрессин не применяется в ряде стран, например в США, там используется мидодрин (агонист α -адренорецепторов) совместно с альбумином и октреотидом (аналогом соматостатина и ингибитором глюкагона). Альбумин назначают в той же дозе, мидодрин – 7,5 мг (максимальная доза 12,5 мг) перорально 3 раза в день, октреотид 100 мкг (максимальная доза 200 мкг) подкожно 3 раза в день. Вместе с альбумином может применяться также норадреналин – другой агонист α -адренорецепторов, в дозе 0,5–3 мг/ч внутривенно капельно. Длительность лечения составляет 1–2 нед, до снижения уровня сывороточного креатинина ниже 1,2 мг/дл.

Профилактика гепаторенального синдрома относится к важной задаче ведения таких пациентов. Есть две клинические ситуации, когда развитие ГРС можно предупредить – в частности, при спонтанном бактериальном перитоните и алкогольном гепатите. При СБП в день постановки диагноза назначают альбумин в дозе 1,5 г/кг массы тела внутривенно, в последующие 2 дня – по 1 г/кг. Введенный альбумин снижает частоту развития ГРС с 30 до 10% и улучшает выживаемость. Назначение пентоксифиллина 400 мг 2–3 раза в день перорально в течение месяца у больных алкогольным гепатитом снижает частоту ГРС и летальность с 35 и 46% до 8 и 24% соответственно.

Заключение

Таким образом, портальная гипертензия является одним из самых серьезных осложнений цирроза печени. Жизненный прогноз у данной категории пациентов чаще всего определяют кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, инфекционные осложнения и присоединяющаяся почечная недостаточность (гепаторенальный синдром). Поскольку важнейшим звеном этих состояний служит периферическая вазодилатация, назначение вазоконстрикторов (терлипрессина) патогенетически оправдано и приводит как к остановке острых кровотечений из ВРВ пищевода, так и к восстановлению работы почек при развитии функциональной почечной недостаточности.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашикина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. — С. 152–164.
1. Liver diseases and biliary tracts: Manual for doctors / ed.: V.T. Ivashkin. — 2nd revised and corrected edition. — M.: Publishing house « M-Vesti », 2005. — P. 152–164.
2. Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей / Под ред. В.Т. Ивашикина, М.В. Маевской, Е.А. Федосынной. — М.: Литтерра, 2011. — 59 с.
2. Treatment of liver cirrhosis complications: Methodical guidelines for doctors / eds.: V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, E.A. Fedosina. — M.: Litterra, 2011. — 59 p.
3. Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment / eds. Arroyo V., Gines P., Rodes J., Schrier R.W. — Malden—Mass: Blackwell Science, 2005.
4. Fabrizi F., Dixit V., Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24, N 6. — P. 935–944.
5. Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 53. — P. 762–768.
6. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 42. — P. 85–92.
7. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 823–832.
8. Gines P., Cardenas A., Arroyo V., Rodes J. Management of cirrhosis and ascites // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 1646–1654.
9. Gines P., Schrier R. Renal failure in cirrhosis // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 1279–1290.
10. Moore K.P., Wong F., Gines P. et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 238–266.
11. Sagi S.V., Mittal S., Kasturi K.S., Sood G.K. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25, N 5. — P. 880–885.

УДК 616.36-004-06:616.34-008.87

Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени

М.С. Жаркова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ, УКБ № 2, отделение гепатологии

The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis

M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education first Moscow state medical university named after I.M. Sechenov of the Russian federation Ministry of Health and Social Development, university clinical hospital N 2, hepatology department

Цель исследования. Определить влияние синдрома избыточного бактериального роста и транслокации бактериальной ДНК в асцитическую жидкость на развитие осложнений цирроза печени (ЦП) и долгосрочный жизненный прогноз у данной группы больных.

Материал и методы. В исследование включено 42 больных ЦП (класс А по шкале Child–Pugh – 15, В – 10, С – 17). Для диагностики синдрома избыточного роста бактерий в кишечнике проводился дыхательный водородный тест. О возможной транслокации бактерий из кишечника в асцитическую жидкость можно было судить по определению в ней ДНК бактерий методом ПЦР. В течение 12 мес осуществлялось наблюдение за больными с целью определения их жизненного прогноза. Обработка данных проводилась с помощью «SPSS», версия 13.0.

Результаты. Синдром избыточного роста бактерий определялся у 69% (29/42) больных ЦП (46,7% – класса А, 60,0% – класса В и 94,1% – класса С, $p=0,013$). Указанный синдром диагностировался преимущественно у пациентов с асцитом (84,0%) по сравнению с пациентами без асцита (47,1%, $p=0,017$).

Aim of investigation. To determine the effect of bacterial overgrowth syndrome and translocation of bacterial DNA in ascitic fluid on morbidity in *liver cirrhosis* (LC) and long-term life expectancy.

Material and methods. Overall 42 LC patients were included to original study (Child-Pugh class A – 15 patients, class B – 10, class C – 17). For diagnostics of bacterial overgrowth syndrome in the bowel hydrogen breath test was carried out. Possible bacterial translocation from intestine to ascitic fluid was assessed by the presence of bacterial DNA by PCR method. For 12 months patients were monitored to assess their life prognosis. Data were processed by «SPSS», version 13.0 software.

Results. Bacterial overgrowth syndrome was revealed in 69% (29 of 42) patients with LC (46,7% – class A, 60,0% – class B and 94,1% – class C, $p=0,013$). This syndrome was diagnosed mostly in patients with ascites (84,0%) in comparison to those without (47,1%, $p=0,017$).

Correlation between bacterial overgrowth syndrome and stage of varicose dilation of esophageal veins ($p=0,001$) was revealed. Hypotension and tachycardia, infections were present in patients with positive hydro-

Жаркова Мария Сергеевна – врач-терапевт отделения гепатологии 3/6 УКБ № 2 и ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, УКБ № 2

Zharkova Mariya S. – physician of department of hepatology 3/6, University clinical hospital N 2, assistant-professor of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty of the State educational government-financed institution of higher professional education First Moscow state medical university named after I.M. Sechenov of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1, University clinical hospital N 2

Выявлена корреляция между синдромом избыточного бактериального роста и степенью варикозного расширения вен пищевода ($p=0,001$). Гипотония и тахикардия, инфекционные осложнения чаще встречались у больных с положительным результатом водородного дыхательного теста ($p<0,036$). Выживаемость в течение 12 мес в группе больных с синдромом избыточного бактериального роста была ниже по сравнению с пациентами без данного синдрома (51,7% против 84,6% соответственно, $p<0,042$).

Среди пациентов с напряженным асцитом ($n=16$) бактериальная ДНК в асцитической жидкости определялась у 9 (56,3%). Резистентный к мочегонной терапии асцит гораздо чаще выявлялся у больных с бактериальной транслокацией (66,7%) по сравнению с больными без нее (14,3%) [OR 4,667; 95%CI 0,717–30,353; $p=0,036$]. У всех пациентов с инфицированным асцитом ($n=5$) выявлялась бактериальная ДНК, при этом лишь у одного обнаружен возбудитель методом посева.

Выводы. У больных циррозом печени синдром избыточного бактериального роста ассоциирован с портальной гипертензией, гемодинамическими нарушениями, инфекционными осложнениями. Он служит одним из прогностических факторов низкой выживаемости таких пациентов. Течение заболевания у больных ЦП с напряженным асцитом и бактериальной транслокацией чаще осложняется развитием резистентного к мочегонной терапии асцита и инфицированием асцитической жидкости.

Ключевые слова: цирроз печени, синдром избыточного бактериального роста, бактериальная транслокация, портальная гипертензия, гемодинамические нарушения, инфекции, выживаемость.

Бактериальная транслокация — это пассаж микроорганизмов и их продуктов из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы и в другие внекишечные среды [21]. Этот процесс может происходить и у здорового человека, не приводя к клинически значимым последствиям. Риск развития различных осложнений, связанных с бактериальной транслокацией, повышается у больных *циррозом печени* (ЦП), так как у них задействовано несколько механизмов одного процесса — синдром избыточного бактериального роста, иммунодепрессия, изменение проницаемости кишечной стенки.

Синдром избыточного бактериального роста в несколько раз чаще встречается у больных ЦП по сравнению со здоровыми людьми, особенно часто он выявляется при заболеваниях печени классов В и С по шкале Child-Pugh или спонтанном бактериальном перitonите в анамнезе [20]. У таких больных в кишечнике размножаются преимущественно грамотрицательные бактерии, представленные *E. coli*, *Klebsiella*, а также энтерококками. У больных ЦП грамотрицательные бактерии обычно выделяются при наличии спонтанного

gen breath test ($p<0,036$) more often. The survival rate for 12 months in the group of patients with bacterial overgrowth syndrome was lower in comparison to patients without bacterial overgrowth (51,7% vs 84,6% respectively, $p<0,042$).

Among patients with tense ascitis ($n=16$) bacterial DNA in ascitic fluid was detected in 9 cases (56,3%). Ascitis, resistant to diuretic therapy was more frequent in patients with bacterial translocation (66,7%) in comparison to patients without it (14,3%) [OR 4,667; 95%CI: 0,717–30,353; $p=0,036$]. All patients with infected ascitis ($n=5$) had bacterial DNA, though etiological agent was found at culture only in one.

Conclusions. In patients with liver cirrhosis bacterial overgrowth syndrome is associated with portal hypertension, hemodynamic disorders, infections. It acts as one of prognostic factors of low survival rate in such patients. The course of disease in LC patients with tense ascitis and bacterial translocation is complicated by development of diuretic-resistant ascitis and ascitic fluid infection most often.

Key words: liver cirrhosis, bacterial overgrowth syndrome, bacterial translocation, portal hypertension, hemodynamic disorders, infections, survival rate.

бактериального перитонита и инфекций мочевыводящих путей, в то время как пневмонию и связанные с инвазивными процедурами инфекции чаще вызывают грамположительные бактерии [9, 18].

У больных ЦП в рамках портальной энтеропатии возникает отек слизистой кишечника, который ведет к ее гипоксии, в дальнейшем к воспалению, оксидативному стрессу, усилинию перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. Морфологически можно наблюдать толстостенные расширенные капилляры, отек собственной пластинки, фибромукулярную пролиферацию и разобщение плотных межклеточных контактов, через которые, как считают исследователи, и возможна транслокация бактерий во внекишечные среды [11]. Однако данные о влиянии портальной гипертензии на последующее развитие бактериальной транслокации противоречивы [19] и нуждаются в дальнейшем изучении.

Пассаж микроорганизмов из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы может усугублять гемодинамические нарушения у пациентов с ЦП [12]. Это укладывается в рамки так назы-

ваемого гипердинамического типа кровообращения, который характеризуется спланхнической и системной вазодилатацией [2, 14]. Было выявлено, что инфицирование асцитической жидкости через активацию системы цитокинов, оксида углерода и других вазоактивных веществ, которые не разрушаются цирротической печенью либо шунтируются через портосистемные коллатерали, усугубляет артериальную вазодилатацию, преимущественно в спланхническом сосудистом русле. Это, в свою очередь, сопровождается снижением эффективного артериального кровотока, что через барорецепторы приводит к компенсаторной активации вазоконстрикторной системы и вторичной задержке натрия и воды. Гемодинамическим и клиническим следствием этих событий служат увеличение сердечного выброса, частоты сердечных сокращений и объема плазмы, а также уменьшение кровоснабжения почек, скорости гломерулярной фильтрации. Указанные процессы описаны у пациентов, у которых выявлено инфицирование асцитической жидкости. Тогда почему в клинической практике нам нередко приходится сталкиваться с больными циррозом печени с гипотонией и тахикардией без обнаруженного источника инфекции?

Развитие инфекционных осложнений без сомнения отрицательно влияет на выживаемость больных [5, 15]. Летальность в группе обследуемых с ЦП и инфекционными осложнениями выше ($\approx 30\%$) по сравнению с пациентами без бактериальных инфекций ($\approx 12\%$). Бактериальные инфекции, по результатам проведенных исследований, оказались одним из независимых факторов, определяющих жизненный прогноз и продолжительность госпитализации в данной группе пациентов. Следует отметить, что возбудителя инфекции удается определить в 50–70% случаев [1, 9].

Все вышесказанное определяет актуальность изучения бактериальной транслокации как триггера различных осложнений у больных циррозом печени и послужило предпосылкой для настоящего исследования.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 42 больных циррозом печени (29 мужчин и 13 женщин, средний возраст 52 года), находившихся на обследовании и лечении в отделении гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2010 по 2011 г. включительно. В течение последующих двенадцати месяцев проводилось наблюдение за больными с целью выявления их выживаемости.

Распределение пациентов по шкале Child–Pugh было следующим: класс А – 15 человек (35,7%), класс В – 10 (23,8%), класс С – 17 (40,5%). У преобладающей части больных (59,5%)

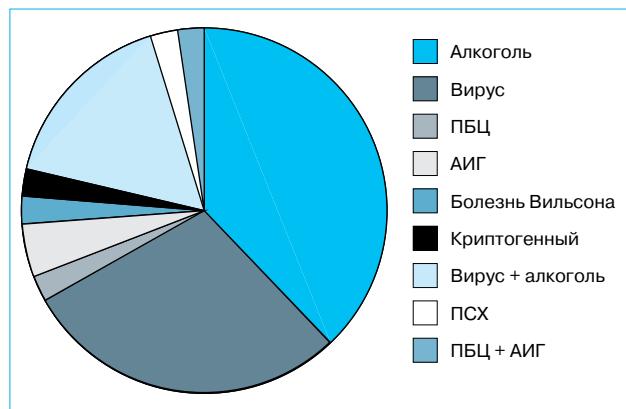


Рис. 1. Распределение больных по этиологии ЦП

был асцит различной степени выраженности. При рассмотрении этиологической структуры цирроза (рис. 1) обращает внимание, что у большинства пациентов превалировал алкогольный генез заболевания (38,1%), значительными были также группы с вирусной этиологией цирроза (28,6%) и с наличием двух факторов поражения печени – алкоголь + вирусный гепатит (16,7%).

В исследование не включались пациенты с установленным диагнозом гепатоцеллюлярной карциномы или опухоли другой локализации, лица, применявшие на момент госпитализации в течение 2 нед, предшествовавших исследованию, средства, воздействующие на кишечный пассаж (прокинетики), антибиотики. Кроме того, критерием исключения считалось наличие заболеваний или состояний, повышающих риск развития синдрома избыточного бактериального роста (сахарный диабет в стадии декомпенсации, длительный прием ингибиторов протонной помпы, продолжавшийся во время исследования прием алкоголя), а также другие заболевания, которые сами по себе или лечение которых может помешать ходу исследования (тяжелая печеночная энцефалопатия, психическое заболевание, хроническая дыхательная недостаточность и пр.).

Всем обследуемым с целью диагностики синдрома избыточного роста бактерий в кишечнике проводился дыхательный водородный тест с помощью аппарата GASTROLYZER («Bedfont», Великобритания). При ферментации углеводов в тонкой кишке выделяется водород, который проникает из кишечника в кровь, с током крови достигает легких и выделяется с выдыхаемым воздухом. Утром после 12-часового голодания, исключения курения и санации ротовой полости производился забор образца выдыхаемого воздуха (базальный уровень). Далее пациент употреблял 10 г лактулозы, растворенной в 400 мл воды, после чего вновь освежалась ротовая полость во избежание активации ее микрофлоры. В течение первого часа после принятия субстрата каждые 15 мин собирались образцы выдыхаемого воз-

духа, в течение второго часа — каждые 30 мин (всего 6 проб). Синдром избыточного бактериального роста диагностировали при первоначально высоком уровне водорода во выдыхаемом воздухе — более 20 частиц на миллион (ррт) или при повышении концентрации водорода более чем на 12 ррт в течение первых 90 мин от принятия субстрата.

О возможной транслокации бактерий из кишечника в асцитическую жидкость можно было судить по определению в ней бактериальной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Основные возбудители инфекционных осложнений, определяемые данным методом: *E. coli*, *Enterobacter*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Proteus spp.*. Чувствительность диагностических наборов — 10^4 КОЕ/мл. Исследование проводилось на базе лаборатории НПО «Литех».

Обработка данных осуществлялась с помощью статистического пакета «SPSS», Ver. 13.0. Применялись параметрические и непараметрические статистические методы: описательная статистика, сравнение средних величин с расчётом *t*-критерия Стьюдента и оценкой его значимости *p*, сравнение ранжированных величин критерием Манна—Уитни с оценкой их значимости *p*. Анализ качественных признаков выполнялся с использованием критерия χ^2 и оценкой его значимости *p*.

Результаты исследования

Синдром избыточного бактериального роста и осложнения течения цирроза печени

Синдром избыточного роста бактерий в кишечнике по результатам проведения водородного дыхательного теста выявлен у 69% (29/42) больных, в том числе у пациентов класса А по шкале

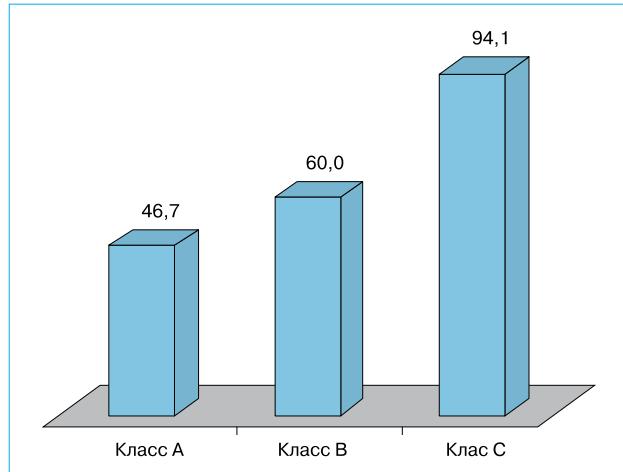


Рис. 2. Корреляция синдрома избыточного бактериального роста (%) с тяжестью ЦП по шкале Child—Pugh

Child—Pugh в 46,7% случаев, класса В — в 60,0%, класса С — в 94,1% (*p*=0,013, критерий χ^2) — рис. 2.

Чаще он определялся у пациентов с асцитом (84,0%), чем без него (47,1%). У больных с напряженным асцитом водородный дыхательный тест был положительным у 12/13 (92,3%) больных, что достоверно чаще (*p*=0,017, критерий Фишера) по сравнению с больными без асцита. Выявлена также взаимосвязь синдрома избыточного бактериального роста с наличием *варикозного расширения вен пищевода* (ВРВП) со статистической достоверностью (*p*=0,001, точный критерий Фишера). По нашим данным у всех пациентов, у которых в ходе эндоскопического исследования ВРВП не найдено, дыхательный тест был отрицательным, а у всех больных с ВРВП 3-й степени он был положительным (*p*=0,030, критерий Фишера; *p*=0,002, критерий χ^2).

Другие осложнения ЦП — гипотония, тахикардия, описываемые у таких больных как гипердинамический тип кровообращения, по нашим данным, чаще встречались у больных с синдромом избыточного бактериального роста (*p*<0,001, дисперсионный анализ, критерий Манна—Уитни). Основные характеристики больных представлены в таблице.

Влияние транслокации бактериальной ДНК в асцитическую жидкость на течение заболевания у больных с напряженным асцитом

ДНК бактерий в асцитической жидкости определяли только у больных с напряженным асцитом. У 9 из 16 пациентов (56,3%) была выявлена бактериальная ДНК, причем у них же получен положительный результат при проведении дыхательного водородного теста. Это дает основания полагать, что синдром избыточного роста бактерий в кишечнике сопровождается транслокацией бактерий в асцитическую жидкость более чем у половины больных с выраженным асцитом (*p*=0,014, точный критерий Фишера). Основные возбудители, выявленные в асцитической жидкости методом ПЦР, — *E. coli* и *Enterobacter*.

Бактериальная транслокация у больных ЦП была ассоциирована с такими клиническими симптомами, как кратковременное или персистирующее во время госпитализации повышение температуры тела, боль в животе различной локализации и характера (*p*<0,049, точный критерий Фишера).

Та или иная степень нарушения ориентации во времени, пространстве и собственной личности, заторможенность, инверсия сна наблюдались несколько чаще в случаях обнаруженной бактериальной ДНК, чем без таковой (77,8% против 42,9%). Но данный клинический признак не несет статистически значимой достоверности (*p*=0,152, точный критерий Фишера).

**Распределение обследованных
по основным клинико-анамнестическим показателям**

| Признак | Больные ЦП | | Достоверность различий |
|---|--|---|-------------------------------|
| | с синдромом избыточного бактериального роста, n=29 | без синдрома избыточного бактериального роста, n=13 | |
| Средний возраст, лет: | | | |
| ($\mu \pm \sigma$) | 52,9±11,8 | 49,9±13,1 | 0,465 (дисперсионный анализ) |
| min±max | 24±74 | 29±71 | |
| Пол: | | | |
| мужской | 20 (69,0%) | 9 (69,2%) | 0,986 (критерий χ^2) |
| женский | 9 (31,0%) | 4 (30,8%) | |
| Наличие асцита | 21 (72,4%) | 4 (30,7%) | 0,035 (критерий Фишера) |
| Эпизод клинически выраженной печеночной энцефалопатии в анамнезе: | 13 (72,4%) | 0 | 0,004 (χ^2) |
| ВРВП: | | | |
| нет | 0 | 2 (15,4%) | 0,030 (критерий Фишера) |
| 1-я степень | 3 (10,3%) | 6 (46,2%) | 0,009 (χ^2) |
| 2-я степень | 12 (41,4%) | 5 (38,5%) | 0,859 (χ^2) |
| 3-я степень | 14 (48,3%) | 0 | 0,002 (χ^2) |
| Кровотечение в анамнезе: | | | |
| не было | 24 (82,8%) | 11 (84,6%) | 0,881 (критерий Фишера) |
| было | 5 (17,2%) | 2 (15,4%) | |
| Среднее АД, мм рт. ст. ($\mu \pm \sigma$) | 85±7 | 94±4 | <0,001 (дисперсионный анализ) |
| ЧСС ($\mu \pm \sigma$) | 84±12 | 71±8 | 0,001 (критерий Манна–Уитни) |

Мы провели оценку связи бактериальной транслокации с таким осложнением цирроза, как резистентный асцит. В качестве критериев применяли максимальные дозы диуретиков (антагонисты альдостерона 400 мг/сут и фуросемид 160 мг/сут) в течение одной недели при соблюдении низкосолевой диеты, учитывали отсутствие ответа на лечение (снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня), возврат асцита 2–3-й степени выраженности в течение 4 нед от начала лечения, развитие осложнений, связанных с приемом диуретиков [17]. В целом у 43,8% больных с выраженным асцитом (у 7 из 16) течение заболевания осложнилось резистентным асцитом. При этом гораздо чаще он выявлялся в случаях бактериальной транслокации, чем без нее – 66,7 и 14,3% соответственно (OR 4,667; 95% CI 0,717–30,353; p=0,036, точный критерий Фишера). Структура больных ЦП с резистентным асцитом в зависимости от наличия бактериальной транслокации представлена на рис. 3.

Инфекционные осложнения у больных циррозом печени

У 19% больных (8 из 42) в течение первого месяца наблюдения в стационаре были диагностированы инфекционные осложнения, преимуще-

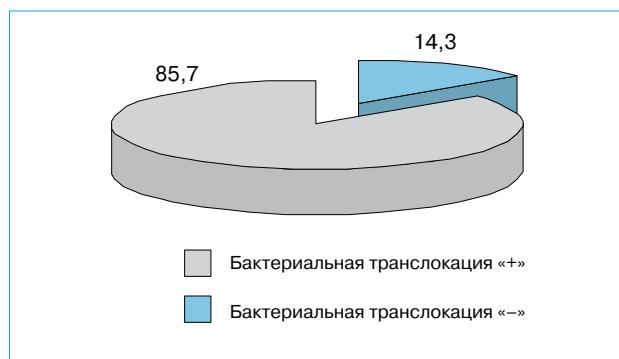


Рис. 3. Структура больных ЦП с резистентным асцитом, %

ственno сочетание нескольких инфекций – асцитической жидкости, дыхательной, мочевыделительной систем, мягких тканей (рис. 4). В совокупности инфицирование асцитической жидкости наблюдалось у 62,5% (5) больных в общей структуре. При этом лишь у одного из них был выявлен возбудитель (*E. coli*) методом посева асцитической жидкости. У остальных диагноз ее инфицирования был поставлен на основании клинических симптомов (лихорадка, усиление боли в животе), лейкоцитоза крови и повышения уровня нейтрофилов более 250 в 1 мм³ жидкости.

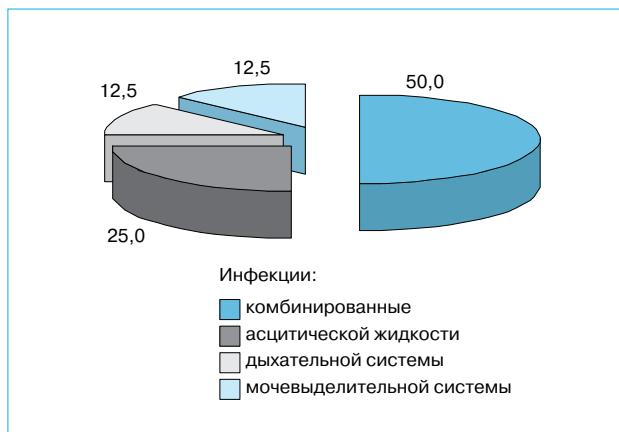


Рис. 4. Структура инфекционных осложнений, выявленных в стационаре, %

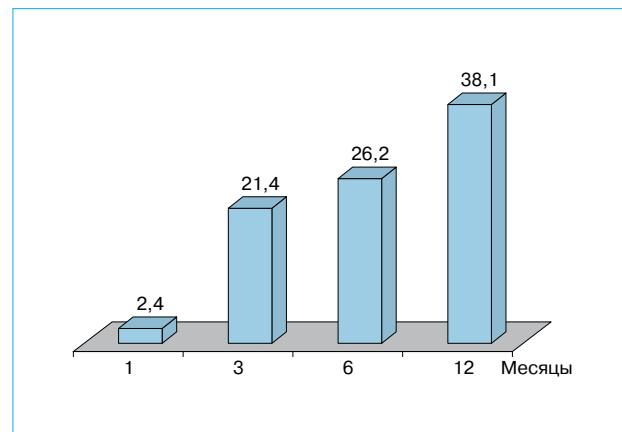


Рис. 5. Летальность в группе обследованных больных ($n=42$) за период исследования, %

Синдром избыточного бактериального роста достоверно чаще диагностировался у пациентов, у которых в последующем развивались бактериальные осложнения ($p=0,036$, критерий χ^2). Это ставит данный синдром в ряд факторов риска инфекционных осложнений у больных ЦП.

Была выявлена статистически достоверная связь между обнаружением бактериальной ДНК методом ПЦР в асцитической жидкости и развитием инфекционных осложнений: у 7 из 8 (87,5%) больных с инфекциями наблюдалась бактериальная транслокация (OR 5,444; 95% CI 0,858–34,552; $p=0,012$, точный критерий Фишера). Лишь у одного обследуемого с инфекцией дыхательной системы не найдено бактериальной ДНК. Следует также подчеркнуть, что у всех пациентов с инфицированием асцитической жидкости ($n=5$) выявлялась бактериальная ДНК ($p=0,017$, критерий Фишера), при этом лишь у одного обнаружен возбудитель методом посева.

Летальность больных циррозом печени

В течение первых двенадцати месяцев от начала исследования мы оценивали летальность больных ЦП, связанную с основным заболеванием. Общая летальность пациентов за период исследования составила 38,1% (рис. 5). Видно, что наибольшее число смертельных исходов приходится на первые 3 мес наблюдения.

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) достоверно чаще диагностировался у лиц, умерших в течение последующего года ($p=0,042$, критерий χ^2). Применив метод Каплана–Майера с оценкой значимости по Breslow и LogRank (рис. 6), мы выявили, что у больных, у которых водородный дыхательный тест был отрицательным, выживаемость в течение 12 мес составила 84,6%, а в случаях его положительного результата – 51,7% ($p<0,042$).

Из 16 больных с напряженным асцитом, у которых мы определяли бактериальную ДНК в

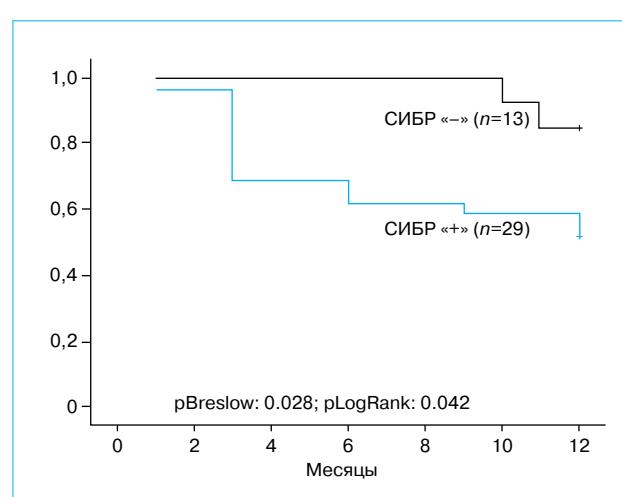


Рис. 6. Выживаемость больных в зависимости от наличия синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке

асцитической жидкости, умерли за период наблюдения 12, из них бактериальная транслокация зарегистрирована у 8 (66,7%), а среди четырех выживших – у одного (25%). Эти показатели статистически достоверно не различаются между собой ($p=0,146$, критерий Фишера), возможно, ввиду малого количества наблюдений.

Обсуждение результатов исследования

По нашим данным, СИБР в кишечнике определялся у 69% пациентов с ЦП, что несколько превышает цифры, приводимые в литературе. В зарубежных исследованиях указывается, что этот синдром выявляется у 49–60% больных циррозом [7, 10, 16, 20]. Различия, вероятно, связаны с тем что в нашем исследовании преобладали обследуемые с более тяжелым нарушением функции печени.

Что касается распределения больных с синдромом избыточного роста бактерий в соответствии с

классом по шкале Child–Pugh, в литературе представлены разноречивые сведения, но все авторы сообщают о корреляции между СИБР и тяжестью заболевания печени [7, 16]. Этот вывод получен и в нашем исследовании.

В ходе анализа выявлена взаимосвязь СИБР с такими проявлениями портальной гипертензии, как асцит и наличие ВРВП ($p<0,017$, точный критерий Фишера). Это находит подтверждение в работах некоторых авторов [10]. Другие исследователи подчеркивают связь избыточного роста бактерий в кишечнике с асцитом у больных циррозом, но опровергают корреляцию с более высокой степенью ВРВП [7, 16]. Как видим, информация по этому вопросу противоречива.

У больных ЦП с положительным результатом водородного дыхательного теста, согласно нашему исследованию, чаще диагностируются нарушения в виде гипотонии и тахикардии ($p<0,001$, дисперсионный анализ, критерий Манна–Уитни), что описано в литературе как гипердинамический тип кровообращения. Большая роль в развитии этого осложнения отводится выработке различных вазодилатирующих веществ вследствие пассажа микроорганизмов в асцитическую жидкость. Полученные нами данные позволяют предположить, что гемодинамические нарушения у больных циррозом начинаются задолго до инфицирования асцитической жидкости.

По сообщениям разных исследователей, класс С по шкале Child–Pugh, гипонатриемия, высокий уровень креатинина относятся к факторам, влияющим на жизненный прогноз больных ЦП [3, 13]. Нами впервые выявлено, что наличие синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, определяемого в начале исследования, также отрицательно оказывается на выживаемости больных циррозом в течение двенадцати месяцев. Этот показатель не входит в систему оценки шкал прогноза Child–Pugh и Meld. Однако водородный дыхательный тест как неинвазивный, простой в применении метод, по нашим данным, может применяться при ЦП для выделения группы больных с повышенным риском развития инфекционных осложнений и низкой выживаемостью.

У всех пациентов с инфицированием асцитической жидкости ($n=5$) в нашем исследова-

нии наблюдалась бактериальная транслокация ($p=0,017$, критерий Фишера). Это согласуется с результатами некоторых авторов, показавших, что наличие бактериальной ДНК в асцитической жидкости сопровождается более высоким риском ее инфицирования [8] и может применяться у больных ЦП как метод, альтернативный посеву асцитической жидкости [6]. В то же время B. Appenrodt и соавт. [4], исследовав асцитическую жидкость у 151 пациента с ЦП, не обнаружили корреляции между бактериальной ДНК и развитием спонтанного бактериального перитонита, определяемого по количеству нейтрофилов ($>250/\text{мм}^3$). Как видим, данные по этому вопросу противоречивы.

Выводы

Таким образом, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике наблюдается у 69% больных циррозом печени и коррелирует с тяжестью заболевания, портальной гипертензией – наличием асцита, более высокой степенью варикозного расширения вен пищевода. Гемодинамические нарушения (гипотония, тахикардия), инфекционные осложнения чаще развиваются у пациентов с положительным результатом водородного дыхательного теста. Синдром избыточного бактериального роста является прогностическим фактором низкой выживаемости при ЦП.

Транслокация бактериальной ДНК в асцитическую жидкость происходит у 56,3% больных циррозом с напряженным асцитом. Течение заболевания у таких пациентов чаще осложняется развитием резистентного асцита и инфицированием асцитической жидкости.

На основании полученных нами результатов можно предположить, что своевременная и правильная профилактика бактериальной транслокации у больных ЦП позволит избежать развития многих осложнений. В подтверждение этой гипотезы необходимы крупные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования с применением невсасываемых в кишечнике антибиотиков (рифаксимин) у больных циррозом с синдромом избыточного бактериального роста.

Список литературы

1. Буеверов А.О. Бактериальная инфекция как осложнение цирроза печени // Рус. мед. журн. – 2003. – № 6. – С. 1264–1270.
2. Bujeverov A.O. Bacterial infection as complication of liver cirrhosis // Rus. med.: zhurn. – 2003. – N 6. – P. 1264–1270.
3. Ивашин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени // Рос. физiol. журн. им. И.М. Сеченова. – 2009. – Т. 95, № 10. – С. 1088.
4. Ivaškin V.T. Complications of portal hypertension at liver cirrhosis // Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. – 2009. – Vol. 95, N 10. – P. 1088.
5. Федосынина Е.А. Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с резистентным асцитом: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006.
6. Fedos'ina Ye.A. Course and life prognosis of in patients with liver cirrhosis with resistant ascitis: Author's abstract. MD degree thesis. – M., 2006.
7. Appenrodt B., Lehmann L.E., Thyssen L. et al. Is detection of bacterial DNA in ascitic fluid of clinical relevance? // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 22. – P. 1487–1494.

5. *Borzio M., Salerno F., Piantoni L.* et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study // *Dig. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 33. – P. 41–48.
6. *Bruns T., Sachse S., Straube E.* et al. Identification of bacterial DNA in neutrocytic and non-neutrocytic cirrhotic ascites by means of a multiplex polymerase chain reaction // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1206–1214.
7. *Dae Won Jun, Kyung Tae Kim, Oh Young Lee* et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1465–1471.
8. *El-Naggar M.M.* et al. Bacterial DNA and its consequences in patients with cirrhosis and culture-negative, non-neutrocytic ascites // *J. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1533–1538.
9. *Fernandez J., Navasa M., Gomez J.* et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35. – P. 140–148.
10. *Gunnarsdottir S.A., Sadik R., Shev S.* et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1362–1370.
11. *Hashimoto N., Ohyanagi H.* Effect of acute portal hypertension on gut mucosa // *Hepatogastroenterology*. – 2002. – Vol. 49. – P. 1567–1570.
12. *Heuman D.M., Abou-assi S.G., Habib A.* et al. Persistent ascites and low sodium identify patients with cirrhosis and low MELD score who are at high risk for early death // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40. – P. 802–810.
13. *Henriksen J.H., Moller S.* Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2009. – Vol. 43. – P. 218–225.
14. *Martell M., Coll M., Ezkurdia N.* et al. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension // *World J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 2. – P. 208–220.
15. *Mathurin S., Chapelet A., Spanevello V.* et al. Infections in hospitalized patients with cirrhosis // *Medicina (B Aires)*. – 2009. – Vol. 69. – P. 229–238.
16. *Pande C., Kumar A., Sarin S.K.* Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1273–1281.
17. *Runyon B.A.* AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 2087–2107.
18. *Tandon P., Garcia-Tsao G.* Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis // *Semin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28. – P. 26–42.
19. *Turnes J., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G.* et al. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 506–512.
20. *Yang C.Y., Chang C.S., Chen G.H.* Small intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H2 or CH4 breath tests // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 33. – P. 867–871.
21. *Wiest R., Garcia-Tsao G.* Bacterial translocation in cirrhosis // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41. – P. 422–433.

УДК [616.36-002/12:578.891]-085.339

Пегилированный интерферон α 2а в лечении хронического гепатита С

П.О. Богомолов¹, С.В. Коблов¹, А.О. Буеверов², М.В. Мациевич¹,
О.С.Кузьмина¹, Н.А. Барсукова¹, Н.В. Дубинина¹

¹ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Московский областной гепатологический центр,

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

Pegilated interferon α 2a in treatment of chronic hepatitis C

Р.О. Богомолов¹, С.В. Коблов¹, А.О. Буеверов², М.В. Мациевич¹, О.С.Кузьмина¹,
Н.А. Барсукова¹, Н.В. Дубинина¹

¹ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow regional hepatological center,

² State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development

Цель исследования. Проанализировать опыт применения ПегИФН- α 2а (Пегасис[®]) в составе комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) в рамках Московской областной региональной программы по лечению вирусных гепатитов.

Материал и методы. С 2008 по 2011 г. пролечено 369 человек, из них с ХГС – 292. В группе преобладали мужчины – 202 (54,74%), женщин было 167 (45,26%), средний возраст составил 41,1 года. До начала терапии 88,3% пациентов была выполнена функциональная биопсия печени, у 77 больных диагностирован цирроз. У 227 пациентов выявлен 1-й генотип HCV, генотип 2 – у 24, генотип 3 – у 41.

Результаты. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) после окончания противовирусной терапии определялся у 70,1% больных. Статистически достоверные различия между группами, достигшими и не достигшими УВО, выявлены по полу, индексу массы тела, генотипу вируса. Из наиболее часто наблюдавшихся нежелательных эффектов терапии отмечены анемия, лейкопения, тромбоцитопения, тиреопатия и депрессия.

Выводы. Наблюдение за пациентами с ХГС, которым проводилась терапия ПегИФН- α 2а и рибавирином в Московском областном гепатологическом центре, свидетельствует о высоком профиле ее эффективности и безопасности.

Ключевые слова: хронический гепатит С, пегилированный интерферон α 2а, лечение.

Aim of investigation. To analyze experience of pegIFN- α 2a (Pegasys[®]) application at combined anti-viral therapy of *chronic hepatitis C* (CHC) within the framework of the Moscow regional regional program on viral hepatites treatment.

Material and methods. Overall 369 patients underwent treatment since 2008 to 2011, of them 292 patients – with CHC. Male patients prevailed in the studied group – 202 (54,74%), female patients – 167 (45,26%), mean age was 41,1 years. Prior to therapy onset needle liver biopsy was carried out in 88,3% of patients, subsequently liver cirrhosis was diagnosed in 77 patients. In 227 of patients the 1-st HCV genotype was revealed, 2nd genotype – in 24, 3rd genotype – in 41cases.

Results. Sustained virologic response (SVR) after the termination of antiviral therapy was achieved in 70,1% of patients. Statistically significant differences by gender, body mass index, virus genotype were revealed between groups which have achieved and not achieved SVRs. Anemia, leukopenia, thrombocytopenia, thyropathy and depression were marked as the most frequent undesirable treatment effects.

Conclusions. Follow-up of CHC patients, treated by pegIFN- α 2a and ribavirin in the Moscow regional hepatological center, testifies its high efficacy and safety profile.

Key words: chronic hepatitis C, pegilated interferon α 2a, treatment.

Богомолов Павел Олегович – кандидат медицинских наук, руководитель Московского областного гепатологического центра. Контактная информация: hepatology@monikiweb.ru; Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 8

Bogomolov Pavel O. – MD, head of the Moscow regional hepatological center.

Contact information: hepatology@monikiweb.ru; Moscow, Schepkin street, 61/2, bld. 8

Несмотря на проводящиеся в последние годы многочисленные клинические испытания прямых противовирусных агентов в лечении хронического гепатита С (ХГС), именно пегилированный интерферон α (ПегИФН- α) остается основой противовирусной терапии (ПВТ) согласно всем международным рекомендациям. Стандартный ИФН- α сохраняет свои позиции для некоторых категорий пациентов — по крайней мере, в России [1–3]. Однако применение ПегИФН- α в комбинации с рибавирином демонстрирует наиболее высокую частоту достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) вне зависимости от генотипа, вирусной нагрузки, степени фиброза и других исходных параметров [4–7, 10].

По данным крупнейшего мета-анализа, частота УВО у инфицированных вирусом гепатита С (HCV) с 1-м генотипом и высокой виреемией (более 600 000 МЕ/мл, или 2 000 000 копий/мл) составила 53% при применении ПегИФН- α и 41% при использовании стандартного ИФН- α в комбинации с рибавирином ($p<0,003$). В случае низкой виреемии эти значения составили 62 и 52% соответственно ($p<0,04$) [11]. Препараты с прямым противовирусным эффектом входят в новые схемы в качестве третьего компонента, тогда как осторожные прогнозы в отношении «безинтерфероновой эры» в лечении ХГС явно не рассчитаны на ближайшее будущее.

Действие двух имеющихся на фармацевтическом рынке ПегИФН- α — α 2a и α 2b — сравнивалось в многочисленных исследованиях разного дизайна. Одни из них продемонстрировали равную эффективность препаратов [9], в то время как в других более высокая частота достижения УВО наблюдалась при назначении ПегИФН- α 2a [6].

Реализуемая с 2008 г. Московская областная региональная программа по лечению вирусных гепатитов позволила накопить солидный опыт применения ПегИФН- α 2a (Пегасис®) в составе комбинированной противовирусной терапии больных ХГС. Ниже следует подробный анализ рассматриваемой популяции пациентов и приводятся результаты их лечения.

Материал и методы исследования

С 2008 по 2011 г. пролечено 369 человек, из них с ХГС — 292. Большинству пациентов (88,3%) до начала ПВТ была выполнена пункционная биопсия печени. У 43 больных (11,7%) гепатобиопсия не проводилась по причине наличия противопоказаний (коагулопатия, тромбоцитопения).

Методы исследования включали изучение следующих данных:

- сбор анамнеза с использованием опросника для исключения алкогольной зависимости;
- клинический анализ крови;

- биохимический анализ крови;
- коагулограмма;
- маркёры вирусных гепатитов В, С, D;
- маркёры тезаурусомозов (церулоплазмин, ферритин, α 1-антитрипсин);
- липидный спектр крови;
- количественное определение вируса гепатита С для ПЦР-анализатора «Cobas Amplicor» (Cobas Amplicor HCV Monitor Test), аналитическая чувствительность 200 копий/мл;
- ТТГ, свободный T_4 ;
- гистологическое исследование биоптата печечной ткани с определением индекса гистологической активности по Knodell и индекса фиброза по Ishak.

Распределение по генотипам вируса выглядело следующим образом: генотип 1 — у 227, генотип 2 — у 24, генотип 3 — у 41 пациента. У 77 больных на момент начала ПВТ диагностирован цирроз печени (ЦП), из них у 55 выявлен 1-й генотип HCV, у 3 — генотип 2, у 19 — генотип 3.

В группе обследуемых преобладали мужчины — 202 (54,74%), женщин было 167 (45,26%), средний возраст 41,1 года.

По гистологическим параметрам большинство пациентов характеризовались низкой гистологической активностью и отсутствием тяжелого фиброза: индекс гистологической активности составил в среднем 7,2 балла, индекс фиброза — 1,9 (мода 1).

Независимо от генотипа HCV вирусная нагрузка была, как правило, высокой — в среднем $3,6 \times 10^6$ копий/мл.

Результаты исследования

Распределение ответа на противовирусную терапию

Быстрый вирусологический ответ (БВО — неопределенная HCV РНК в сыворотке крови через 4 нед терапии) был достигнут у 73,3% больных, *полный ранний вирусологический ответ* (пРВО — неопределенная HCV РНК через 12 нед) — у 6,3%, *частичный ранний вирусологический ответ* (чРВО — снижение сывороточной концентрации HCV РНК более чем в 100 раз по сравнению с исходной) — у 4,1%; УВО через 6 мес после окончания ПВТ зарегистрирован в 70,1% случаев.

Нулевой ответ на ПВТ, определяемый как отсутствие раннего ответа, наблюдался у 16,3% пациентов. Рецидив (повторное появление HCV РНК в течение 6 мес после завершения ПВТ) констатирован у 9,2%, вирусологический прорыв (повторное появление HCV РНК в процессе ПВТ после первоначального исчезновения) — у 4,4% (рис. 1).

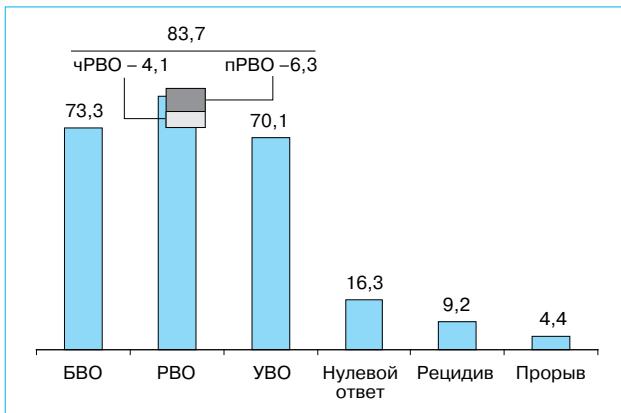


Рис. 1. Эффективность противовирусной терапии на различных сроках лечения и варианты отсутствия ответа, %

Характеристика пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа

Статистически достоверные различия между группами, достигшими и не достигшими УВО, выявлены по полу, индексу массы тела, генотипу вируса. Мужчин, достигших УВО, было 41,7%, не достигших – 58,3%, у женщин – 67,5 и 32,5% соответственно ($p=0,036$, критерий χ^2) – рис. 2. Индекс массы тела у достигших УВО составил 25,4 кг/м², у не достигших – 27,9 кг/м² ($p=0,023$). Средний возраст пациентов с УВО был 37,8 года, без УВО – 40,6 года ($p=0,094$). Исходная виреmia составила в среднем соответственно 5,9 и 6,0 лг МЕ/мл ($p=0,53$). Средний по группам ответа на ПВТ индекс гистологической активности также оказался не значимым: у достигших УВО – 7,2 балла, у не достигших – 7,0 балла ($p=0,94$). Индекс фиброза у больных без ЦП не влиял на частоту достижения УВО: в обеих группах преобладал минимальный фиброз – медиана 1, мода 1 ($p=0,24$, критерий Манна–Уитни).

Ожидаемые различия получены при оценке количества случаев УВО у пациентов с различным генотипом HCV. Так, УВО у больных с 1-м генотипом вируса достигнут в 67,7%, в то время как со 2-м и 3-м генотипами – в 81,5% ($p=0,0023$, критерий χ^2). При оценке УВО у обследованных с ЦП имелась та же тенденция в зависимости от



Рис. 2. Влияние гендерных различий на эффективность противовирусной терапии, %

генотипа вируса: достижение УВО у пациентов с 1-м генотипом отмечалось в 53,4%, с генотипами 2 и 3 – в 73,7% ($p=0,012$, критерий χ^2). Однако гендерный фактор не оказал статистически значимого влияния на частоту УВО в данной группе. Так, женщины с циррозом печени достигли УВО в 67,7% случаев, мужчины – в 56,8% ($p=0,43$, критерий χ^2).

Осложнения противовирусной терапии

Рибавирин-индукционная анемия наблюдалась у 52,9% больных, получавших ПВТ. Стандартом оценки степени тяжести возникшей анемии являлись критерии СТСАЕ версии 3.0 от августа 2006 г. [8]. Легкая степень анемии, соответствующая снижению уровня гемоглобина до 100 г/л, была выявлена у 76,2% пациентов, умеренная (от 80 до 100 г/л) – у 19,3%, тяжелая (от 65 до 80 г/л) – у 4,6%. Жизнеугрожающей анемии, характеризуемой снижением гемоглобина ниже 65 г/л, зарегистрировано не было. Дебют анемии отмечался на 4–8-й неделе ПВТ. В 78,4% случаев терапия не проводилась, эритропоэтины α и β применялись у 18,7% больных, к редукции дозы рибавирина прибегали у 10,5% пациентов, к гемотрансфузии – у 4,1%. Доза эритропоэтинов составляла от 6 000 до 40 000 ед. в неделю.

Интерферон-индукционная лейкопения наблюдалась у 56,8% больных. Развитие лейкопении, как и анемии, отмечалось на 4–8-й неделе ПВТ. У 64,8% пациентов терапия не проводилась. *Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы* (Г-КСФ) применялись у 27,1% обследуемых, редукция дозы пегинтерферона осуществлялась в 9,1% случаев. Дозы Г-КСФ составляли от 30 млн до 48 млн ед. в неделю. Средняя частота введения Г-КСФ составила 9,8 (1–26). Два пациента с циррозом скончались в результате сепсиса на фоне прогрессирующей нейтропении.

Интерферон-индукционная тромбоцитопения констатирована у 40,6% больных. Дебют тромбоцитопении наблюдался на 4–16-й неделе ПВТ. В 86,9% случаев степень ее тяжести позволяла продолжить полнодозовую ПВТ, тогда как в 3,3% доза ПегИФН- α 2а была редуцирована. У 7,9% пациентов ПВТ была отменена, у 1,9% из них имелся цирроз печени.

Тиреопатия диагностирована у 9,6% больных с дебютом на 12–48-й неделе ПВТ. У 36,8% пациентов с тиреопатией отмечался гипертиреоз, сменяющийся гипотиреозом, у остальных (63,2%) первично выявлен гипотиреоз. В 74,7% случаев терапия не проводилась. L-тироксин назначался 25,3% больных в дозе от 25 до 125 мкг/сут. Отмены лечения в связи с тиреопатией не потребовалось.

Интерферон-индукционная депрессия выявлена в 15,5% случаев на основании суммы баллов

по шкале HADS. Средние сроки формирования депрессивных расстройств приходились на 8–12-ю неделю ПВТ. Необходимость назначения дополнительной терапии для коррекции депрессивных расстройств была менее чем в трети всех зарегистрированных случаев. Препаратами выбора для коррекции подобных состояний были ингибиторы обратного захвата серотонина. Предпочтение отдавалось флуоксетину и циталопраму, эффективные дозы которых соответствовали 20 мг и 20–40 мг соответственно. Эти препараты назначались на все последующее время противовирусной терапии.

Особые случаи

У 1 больного в процессе ПВТ развился аутоиммунный гепатит на 8-й неделе лечения при наличии БВО. Связь с пациентом потеряна, катамнез не уточнен. У 1 больной вследствие возникшего маточного кровотечения потребовалось снижение дозы рибавирина и дополнительное введение эритропоэтина с 7-й недели терапии, однако у пациентки был констатирован БВО и впоследствии достигнут УВО. В 1 случае к 12-й неделе лечения развилась билобарная пневмония, что послужило поводом для отмены ПВТ, но дальнейшее наблюдение позволило констатировать УВО несмотря на то, что пациентка получила только 25% необходимой дозы препаратов. У 3 больных манифестирувал инфильтративный туберкулез, в связи с чем ПВТ прекращена досрочно.

Обсуждение результатов исследования

292 пациента с ХГС, которым проведена ПВТ в соответствии с международными стандартами в Московском областном гепатологическом центре, составляют весьма репрезентативную выборку, позволяющую делать определенные выводы и обобщения. Вероятно, в данном случае осуществление лечебной программы в одном медицинском учреждении скорее можно рассматривать как преимущество, нежели как недостаток. Основной аргумент — унифицированная программа обследования и лечения, предусматривающая единую трактовку клинических, лабораторных, инструментальных и гистологических параметров как до начала, так и в процессе ПВТ. В частности, 88,3% больных до начала лечения выполнялась функциональная биопсия печени с оценкой фиброза по 7-ступенчатой шкале Ishak: с одной стороны, это требовало высокой квалификации морфолога, с другой, позволяло дать наиболее точную характеристику фибротических изменений ткани печени.

Значительное преобладание 1-го генотипа HCV, безусловно, не случайно и отражает не распределение генотипов вируса в инфицированной популяции, а сознательный отбор пациентов на терапию пегилированным ИФН- α . Этим же объ-

ясняются наличие у каждого четвертого пациента в выборке цирроза печени и высокая исходная виреемия.

Результаты ПВТ, несомненно, следует рассматривать как благоприятные. Несмотря на доминирование пациентов с 1-м генотипом HCV и высокой виреемией, УВО достигнуто у 70%. Эти цифры существенно превосходят полученные в международных протоколах. Однозначное объяснение данного факта, подтверждаемого и другими отечественными исследованиями (ML 16709 и др.), отсутствует. Можно предположить, что приверженность больных к назначенному терапии обусловлена осознанием уникальности шанса на получение дорогостоящего лечения с высокой вероятностью выздоровления от хронической болезни, имеющей, созданную во многом при участии средств массовой информации, репутацию фатальной и неизлечимой. Следует отметить, что частота достижения БВО (73,3%) имела минимальные различия с УВО (70,1%).

В числе факторов, влияющих на вероятность достижения УВО, можно выделить мужской пол, индекс массы тела и генотип HCV.

Среди побочных эффектов ПВТ преобладала анемия, которая, как известно, обусловлена преимущественно снижением продолжительности жизни эритроцитов под влиянием накопления метаболитов рибавирина. Степень выраженности анемии у большинства больных была легкой и, следовательно, не требовавшей коррекции. При более выраженной анемии применялись эритропоэтины в вариабельных дозах; снижение дозы рибавирина потребовалось лишь в каждом десятом случае.

Несколько реже наблюдались лейкопения и тромбоцитопения, ассоциированные с применением ИФН- α . Эти виды цитопении также в большинстве случаев не нуждались в коррекции, достигая опасной степени выраженности исключительно у больных с цирротической стадией HCV-инфекции. Вместе с тем следует отметить два летальных исхода на фоне прогрессирующейнейтропении и развившегося вследствие нее сепсиса у пациентов с ЦП, что указывает на необходимость прицельного мониторинга и своевременного вмешательства у этой категории больных.

Развитие тиреопатии потребовало изменения схемы лечения у меньшинства пациентов и ни в одном случае не послужило основанием для досрочной отмены ПВТ. Медикаментозная коррекция клинически развернутых случаев интерферон-индуцированной депрессии у небольшого количества больных оказалась высокоэффективной во всех зарегистрированных случаях. Это позволило продолжить полнодозовую ПВТ в течение планируемого срока лечения.

Особые случаи (дебют аутоиммунного гепатита, маточное кровотечение, инфильтративный

туберкулез) составили 1,7% от числа всех про леченных пациентов, что, однако, не избавляет от необходимости предвидения и предотвращения по мере возможности подобных ситуаций.

Список литературы

1. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами хронического гепатита С // Фарматека – 2006. – № 5. – С. 28–32.
1. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O. Efficacy and safety of the combined treatment of chronic hepatitis C by the Russian antiviral agents // Farmateka - 2006. – N 5. – P. 28–32.
2. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Дубинина Н.В. и др. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном альфа // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – № 6. – С. 17–22.
2. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Dubinina N.V. et al., Efficacy of chronic hepatitis C with the 1st virus genotype of treatment by standard interferon alpha // Klin. perspekt. gastroenterol. hepatol. – 2011. – N 6. – P. 17–22.
3. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Кузьмина О.С., Мациевич М.В. Влияние метформина на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с 3-м генотипом вируса (предварительные результаты) // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2010. – № 4. – С. 32–39.
3. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Kuzmina O.S., Matsievich M.V. Effect of metformin on efficacy of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C with the 3-rd virus genotype (preliminary data) // Klin. perspekt. gastroenterol. hepatol. – 2010. – N 4. – P. 32–39.
4. Корочкина О.В., Гейвандова Н.И., Ратникова Л.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Алтевир при лечении больных хроническим гепатитом С // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2009. – № 4. – С. 22–28.
4. Korochkina O.V., Geyvandova N.I., Ratnikova L.I. et al., Efficacy and safety of Altevir in chronic hepatitis C treatment // Klin. perspekt. gastroenterol. hepatol. - 2009. – N 4. – P. 22–28.
5. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / Под ред. В.Т. Ивашикина, А.О. Буеверова. – М.: Литтерра, 2009.
5. Rational pharmacotherapy in hepatology / ed.: V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov. – M.: Litterra, 2009.
6. Ascione A., de Luca M., Tartaglione M.T. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. – P. 116–122.
7. Backus L.I., Boothroyd D.B., Phillips B.R., Mole L.A. Predictors of response of US veterans to treatment for the hepatitis C virus // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 37–47.
8. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006
9. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 975–982.
10. Leise M.D., Kim W.R., Canterbury K.M., Poterucha J.J. Drug therapy: telaprevir // Hepatology. – 2011. – Vol. 54. – P. 1463–1469.
11. Lindsay K.L., Trepo C., Heintges T. et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C // Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – P. 395–403.
12. McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 580–593.
13. Rosen H.R. Chronic hepatitis C infection. Clinical practice // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 2429–2438. Protease inhibitors for treatment of genotype 1 hepatitis C virus infection.
14. Tsubota A., Fujise K., Namiki Y., Tada N. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – P. 419–432.
15. Zaman A., Fennerty M.B., Keeffe E.B. Systematic review: peginterferon vs. standard interferon in the treatment of chronic hepatitis C // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18. – P. 661–670.

ВЫВОДЫ

В целом наблюдение за пациентами с ХГС, которым проводилась терапия ПегИФН- α 2а и рибавирином в Московском областном гепатологическом центре, свидетельствует о высоком профиле ее эффективности и безопасности.

УДК 616.351-006.6-036.1

Рак прямой кишки с выраженным дистальным распространением

А.А. Невольских, Т.П. Березовская, Н.А. Горбань,
Л.М. Кондрашова, Л.Н. Титова

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ

Rectal cancer with severe distal spreading

A.A. Nevolskikh, T.P. Berezovskaya, N.A. Gorban, L.M. Kondrashova, L.N. Titova

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

Цель представления клинического случая. На примере собственного наблюдения продемонстрировать особенности дистального распространения опухоли у больных местно распространенным раком прямой кишки.

Особенности клинического наблюдения. У пациентки молодого возраста с adenокарциномой прямой кишки, расположенной на расстоянии 8 см от анального края, была установлена клиническая стадия T3N2M0. При повторном обследовании после курса химиолучевой терапии на фоне выраженной регрессии опухоли отмечено появление метастаза в ректовагинальную перегородку, расположенного на расстоянии 5 см от нижнего полюса новообразования, что потребовало вместо ранее планировавшейся органосохраняющей резекции выполнить брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки.

Вопреки общепринятыму мнению о крайне неблагоприятном прогнозе у больных с выраженным распространением опухоли дистальнее ее макро-

The aim of clinical case presentation. To show features of distal tumor spread at patients with local progression of rectal cancer by original case presentation.

Features of clinical case. At the patient of young age with rectal adenocarcinoma located of 8 cm away from anal edge, clinical stage T3N2M0 has been diagnosed. At repeated investigation after chemoradiotherapy course on a background of significant regression of tumor, development of metastasis in rectovaginal septum was revealed, located 5 cm from the lower pole of neoplasm, that required abdominal-perineal extirpation of rectum instead of initially planned organ-preserving resection.

Contrary to the standard opinion on the extremely unfavorable prognosis in patients with severe spread of tumor beyond macroscopically visible edges, the patient was followed-up for over 3 years without signs of relapse and distant secondaries.

Conclusion. Presented clinical case testifies necessity of careful preoperative investigation of patients with local spread of rectal tumors with obligatory applica-

Невольских Алексей Алексеевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: nevol@mrrc.obninsk.ru; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Nevolskikh Aleksey A. – MD, PhD, leading research associate of radiological and surgical treatment of abdominal diseases department, Federal State-Funded Institution «Medical radiological scientific center» Ministry of Health and Social Development the Russian Federation. Contact information: nevol@mrrc.obninsk.ru; 249036, Kaluga region, Obninsk, Koroleva street, 4.

Березовская Татьяна Павловна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ».

Горбань Нина Андреевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ». Контактная информация: regovanina@mail.ru; 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Кондрашова Любовь Михайловна – ординатор патологоанатомического отделения ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ».

Титова Людмила Николаевна – кандидат медицинских наук, врач отделения дистанционной лучевой терапии ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ».

скопически видимых границ, больная наблюдается более 3 лет без признаков рецидива и отдаленного метастазирования.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о необходимости тщательного предоперационного обследования больных с местно распространенными опухолями прямой кишки с обязательным применением магнитно-резонансной томографии органов малого таза. В случае пролонгированной лучевой (химиолучевой) терапии такое же тщательное обследование требуется проводить через 6–8 нед после окончания лучевой терапии, перед хирургическим вмешательством. При выборе вида операции следует учитывать вероятность остаточного злокачественного процесса в визуально неизмененных тканях дистальнее опухоли.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, дистальное распространение опухоли.

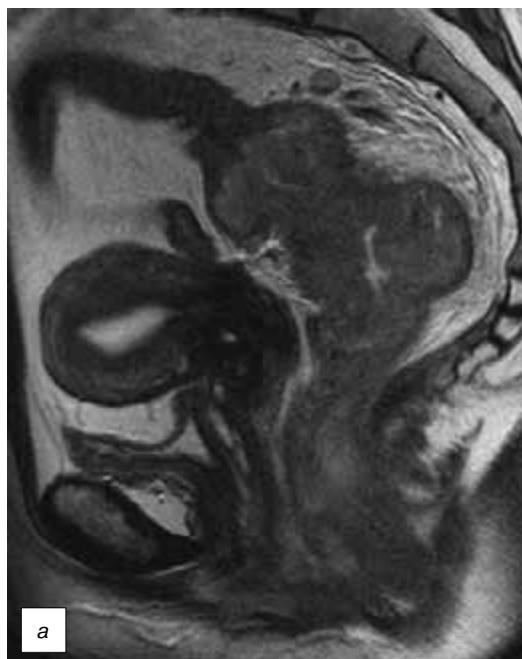
Распространение опухоли в дистальном направлении – важный фактор, который необходимо учитывать при выполнении органосохраняющих оперативных вмешательств при раке прямой кишки. Особую актуальность он приобрел в последние годы, что связано с всеобщей тенденцией к расширению показаний к сохранению естественного замыкального аппарата у больных раком средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки. Ряд хирургов, в частности, предлагают считать достаточным при выполнении органосберегательных операций у таких больных отступать от опухоли 1 см или даже менее, если этого требует конкретная клиническая ситуация [2, 12, 18]. Однако большинство онкологов и колоректальных хирургов продолжают придерживаться более консервативной точки зрения, согласно которой дистальная линия резекции должна располагаться на расстоянии не менее 2 см от нижнего полюса опухоли. Определенные надежды связываются с предоперационной лучевой или химиолучевой терапией, которая, по мнению некоторых исследователей, способна увеличить расстояние от анального края до опухоли и повысить вероятность выполнения сфинктеросохраняющей резекции [10, 15, 19].

В дистальном направлении опухоль может распространяться в пределах стенки кишки (интрамуральное распространение, интрамуральная инвазия) или в пределах жировой клетчатки, окружающей прямую кишку (экстрамуральное распространение, экстрамуральная инвазия). Выделяют также различные пути распространения опухоли: прямая инвазия, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, сосудистая инвазия, эндометрийическое и периневральное распространение [17]. Сведения о частоте дистальной интра- и экстрамуральной инвазии в современной

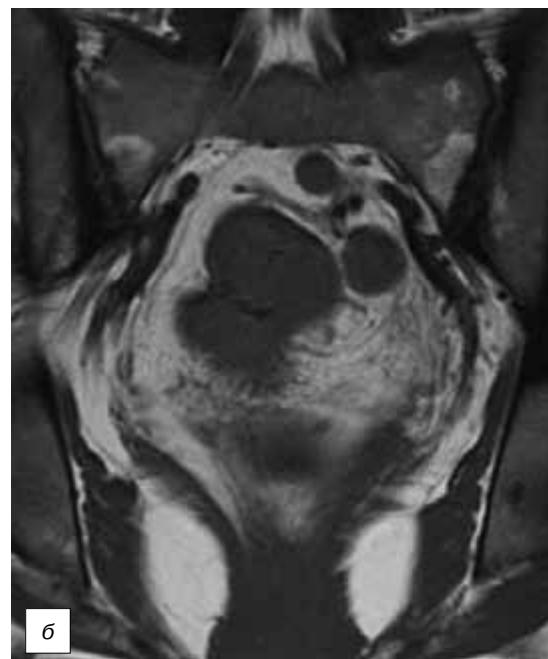
литературе весьма противоречивы и колеблются в широких пределах: 8–53% – для интра- [6, 17, 20–22] и 6–35% – для экстрамуральной [8, 9, 13, 14, 16–18, 22]. При этом распространение опухоли на расстояние более 2 см в ряде исследований не было отмечено, а в тех работах, где оно было установлено, не превышало 5% случаев.

Давая оценку в целом, можно предположить, что и интра-, и экстрамуральная инвазия встречается с приблизительно одинаковой частотой. Наблюдается она главным образом у больных с III стадией рака прямой кишки, часто с низкой степенью дифференцировки опухоли и является следствием блокады ортоградных путей метастазирования. По сути, сам факт наличия дистального интра- или экстрамурального распространения новообразования является неблагоприятным прогностическим фактором. К этим выводам пришли T. Nakagoe и соавт. [11], показавшие, что дистальная интрамуральная инвазия является более сильным прогностически неблагоприятным фактором по сравнению со степенью дифференцировки опухоли, венозной и лимфатической инвазией. В их исследовании достоверное влияние на выживаемость больных при многофакторном анализе оказывали только стадия заболевания и наличие дистальной интрамуральной инвазии.

По мнению R.S. Grinnell [7], «ретроградное распространение обычно находят при местно распространенных опухолях высокой степени злокачественности с большим числом метастазов в лимфатические узлы, с венозной инвазией и циркулярным расположением опухоли. Часто эти опухоли настолько запущены, что может быть проведено только паллиативное лучевое или лекарственное лечение. Даже в курабельных ситуациях прогноз у этих больных очень плохой».



а



б

Рис. 1. МР-томограмма больной до лечения: а) Т2ВИ в сагиттальной плоскости — визуализируется циркулярная опухоль верхнеампулярного отдела прямой кишки с узловым выходом в мезоректум; б) Т1ВИ в коронарной плоскости — на уровне метастазов в мезоректальные лимфатические узлы

В связи со сказанным нам представляется интересным клиническое наблюдение, проведенное в нашей клинике у пациентки с выраженным дистальным распространением опухоли. Оно показало, что и у таких пациентов можно рассчитывать на полное излечение.

Описание случая

Приводим наблюдение успешного лечения пациентки с IIIС стадией рака прямой кишки с выраженным местным распространением и ретроградным метастазированием. Больная Ф., 1968 года рождения, поступила в клинику ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России 05.11.2008 г. с диагнозом «рак прямой кишки». Согласно анамнезу болезни, более полугода назад стала отмечать появление запоров, ложных позывов к дефекации, наличие слизи и крови в испражнениях.

При первичном осмотре выявлена циркулярная, ограниченно мобильная опухоль среднеампулярного отдела прямой кишки. При ректоскопии измерено расстояние от анального края до нижнего полюса новообразования, которое составило 8 см. Диагноз после гистологического исследования биоптата — умереннодифференцированная аденоракцинома. При *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) органов малого таза (рис. 1): циркулярная опухоль протяженностью 6 см на расстоянии 8 см от анального края с узловым экстрамуральным распространением в мезоректум, не достигающим собственной фасции; множественные (более четы-

рех) метастазы в мезоректальные лимфатические узлы до 2,3 см в диаметре, расположенные на расстоянии менее 1 мм от собственной фасции, что было расценено как потенциальная циркулярная граница резекции.

При общеклинических исследованиях (УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки) свидетельств отдаленного метастазирования не выявлено. Уровень СЕА до начала лечения — 8,3 нг/мл при норме до 5,4 нг/мл. Таким образом, в результате предоперационного обследования стадия заболевания по системе TNM 2002 г. (6-е издание) cT3N2M0 (IIIС).

Больной назначена пролонгированная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 50 Гр в сочетании с химиотерапией по методике, разработанной в клинике МРНЦ. Лучевую терапию проводили на линейном ускорителе «Philips SL20» путем четырехпольного изоцентрического облучения фракциями по 2 Гр ежедневно в течение 5 нед. Использовали методику широких полей. Нижняя граница полей облучения располагалась на расстоянии 5 см от нижнего полюса опухоли, верхняя — на уровне I крестцового позвонка, латеральная проходила на 1 см кнаружи от внутреннего края костей таза. Задняя граница латеральных полей включала внутренний край крестца, передняя находилась на расстоянии 2 см от передней границы опухоли. В результате в зону 95% изодозы была включена первичная опухоль и все основные лимфатические коллекторы, такие как параректальные, пресакральные, внутренние подвздош-

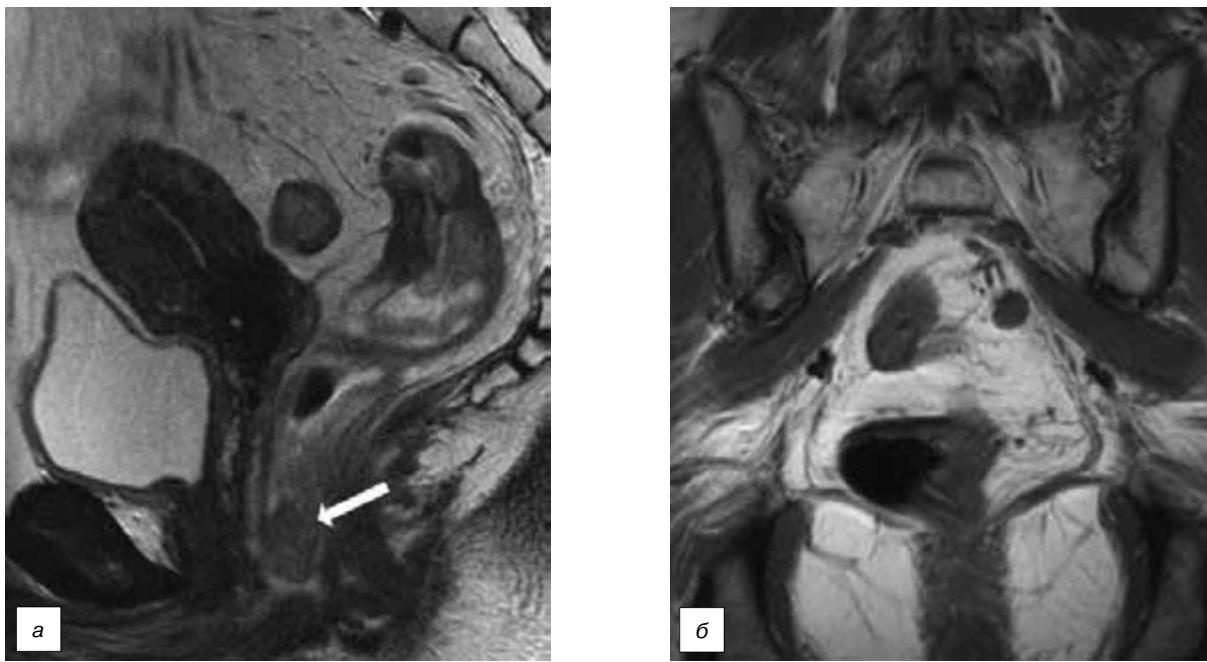


Рис. 2. МР-томограмма больной через 6 нед после окончания химиолучевой терапии: а) Т2ВИ в сагиттальной плоскости – выраженная резорбция опухоли, отчетливо визуализируется узловое образование между передней стенкой прямой кишки в нижней трети и ректовагинальной перегородкой (указано стрелкой); б) Т1ВИ в коронарной плоскости на уровне пораженного мезоректального лимфатического узла, существенно уменьшившегося в размерах

ные лимфатические узлы, а также лимфатические узлы, расположенные вдоль дистальной части общей подвздошной артерии и в обтураторной ямке.

С 1-го по 5-й и с 29-го по 33-й дни лучевой терапии проводили постоянную внутривенную инфузию 5-фторурацила в дозе 500 мг/м²/сут в сочетании с болюсным введением лейковорина в дозе 20 мг/м². Инфузию 5-фторурацила осуществляли с помощью шприцевого перфузационного насоса ASEA GS фирмы «ALARIS».

Химиолучевую терапию больная перенесла относительно удовлетворительно. После инфузии 5-фторурацила зарегистрированы токсические реакции 2-й степени со стороны слизистых оболочек верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде стоматита, эзофагита, которые купировались медикаментозно в течение 5 дней. В конце курса лучевой терапии отмечены явления диареи 2-й степени, что также потребовало проведения применения медикаментозных средств. Лечение было завершено в срок.

Через 1,5 мес после окончания химиолучевой терапии выполнена повторная МРТ, при которой диагностирована выраженная регрессия опухоли (более 50%) с восстановлением нормальных контуров стенки кишки, уменьшением размеров пораженных лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке. Вместе с тем при пальцевом исследовании прямой кишки сразу за внутрен-

ним краем анального канала, на уровне зубчатой линии, было выявлено узловое образование, прилежащее к ректовагинальной перегородке. При ректоскопии слизистая оболочка над образованием не изменена, на месте ранее располагавшейся опухоли – умеренное сужение просвета кишки без визуальных признаков остаточной опухоли.

Наличие дополнительного образования размером 2×1,5 см вблизи ректовагинальной перегородки подтвердилось на МР-томограммах (рис. 2). Проведенный в связи с этим пересмотр данных первичной МРТ позволил выявить в указанной области нечетко контурированное образование небольшого размера (1×0,4 см), которое ранее не было адекватно оценено. Расстояние от нижнего полюса опухоли до дополнительного дистального узла при первичном исследовании составило 5 см и не изменилось при повторной МРТ.

Под ультразвуковым контролем выполнена биопсия образования. При гистологическом исследовании взятого материала выявлены комплексы умереннодифференцированной аденокарциномы.

13.02.2009 г., через 6,5 нед после завершения химиолучевой терапии, осуществлена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с резекцией задней стенки влагалища. Послеоперационный период протекал гладко. Раны зажили первичным натяжением. Больная была выпisана в удовлетворительном состоянии на 12-е сутки после оперативного вмешательства.



Рис. 3. Макропрепарат прямой кишки после фиксации в нейтральном растворе формалина в течение 48 ч. Перед погружением в раствор формалина препарат был распространен и фиксирован к доске



Рис. 4. Серия продольных срезов прямой кишки, выполненных с интервалом 4 мм

Общий вид макропрепарата удаленной прямой кишки с опухолью представлен на рис. 3. На месте ранее располагавшейся опухоли имеется язва линейной формы 2×1 см. На расстоянии 5 см от нижнего края язвы – узловое образование ректовагинальной перегородки (отмечено стрелкой); слизистая оболочка в этой зоне не изменена.

При дальнейшем исследовании препарата была выполнена серия продольных срезов кишки с интервалом 4 мм (рис. 4). Четко видны узловое образование в ректовагинальной перегородке, язва на месте ранее располагавшейся опухоли и лимфатический узел в жировой клетчатке проксимальнее опухоли.

При микроскопическом исследовании в области макроскопически описанного изъязвления атрофичная слизистая оболочка кишки с небольшим изъязвлением (рис. 5а), под которым в мышечном слое озера слизи с единичными дистрофически измененными мелкими опухолевыми железами (рис. 5б). Аналогичные опухолевые железы обна-

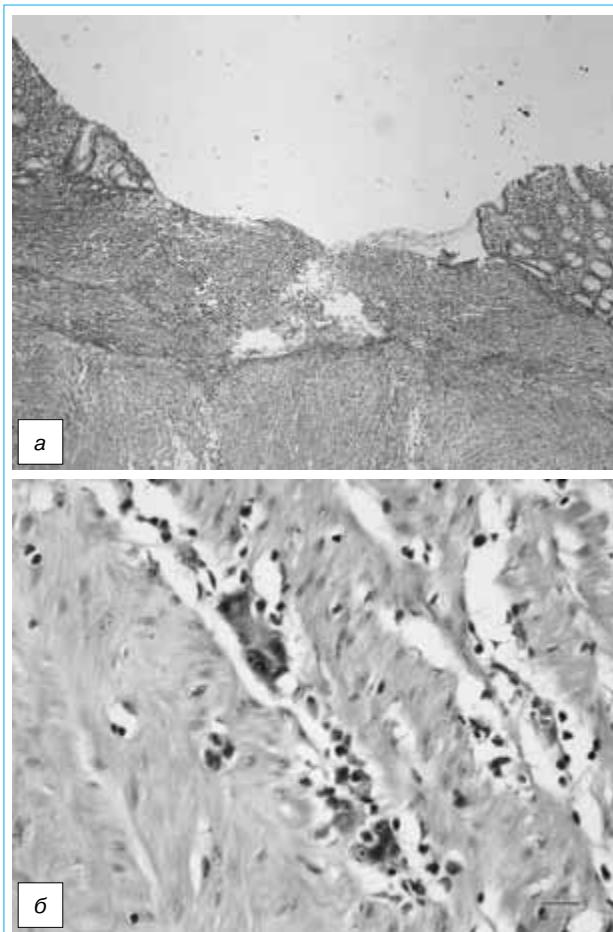


Рис. 5. Микроскопическое исследование первичной опухоли: а) стенка прямой кишки в области изъязвления ($\times 40$); б) дистрофически измененные опухолевые железы в мышечном слое стенки кишки в области изъязвления ($\times 400$)

ружены в мышечном слое одного из фрагментов, взятого между изъязвлением и образованием ректовагинальной перегородки, а также за пределами мышечной оболочки в фиброзированном мезоректуме. В 4 из 12 регионарных лимфатических узлов – метастазы рака (в 2 с лечебным патоморфозом III степени и в 2 – IV степени). Таким образом, на основании патоморфологического исследования установлена урT3N2M0 (IIIc) стадия.

Образование в ректовагинальной перегородке представляет собой умеренно дифференцированную аденокарциному кишечного типа. Опухоль прорастает на половину толщины мышечного слоя кишки и стенку влагалища, располагаясь на расстоянии 1 мм от покровного многослойного плоского эпителия (рис. 6). Слизистая и подслизистая оболочки кишки, а также слизистая оболочка влагалища интактны. Судить о путях метастазирования (гематогенный, лимфогенный, интра- или экстрамуральный) не представляется возможным.

Больной выполняли регулярные контрольные обследования в клинике МРНЦ с интервалом 6 мес. Каждое обследование включало исследо-

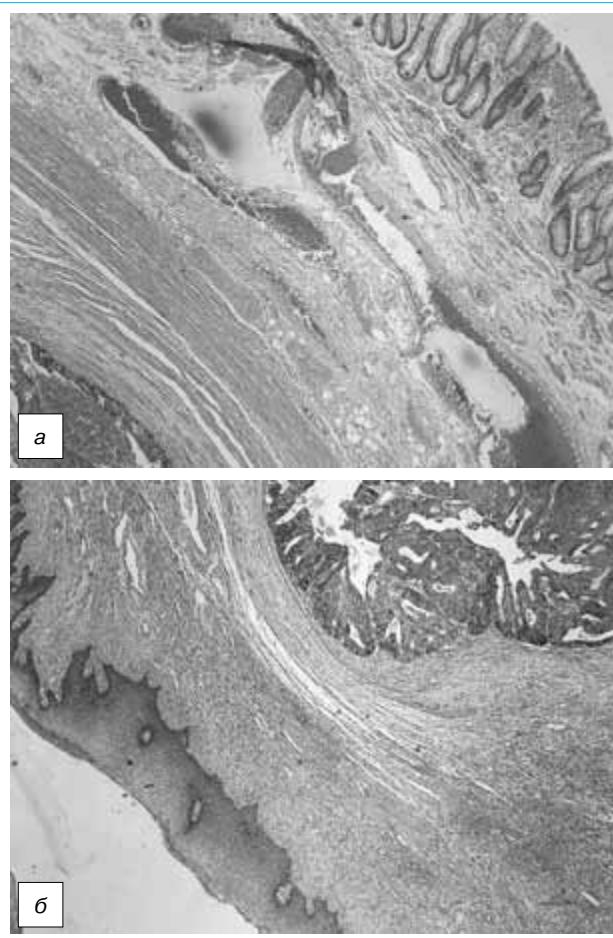


Рис. 6. Образование ректовагинальной перегородки ($\times 40$): а) со стороны просвета прямой кишки; б) то же со стороны влагалища

вание крови на СЕА, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и МРТ органов малого таза. В течение трехлетнего периода наблюдения признаков местного рецидива и отдаленного метастазирования не выявлено.

Обсуждение

Представленный случай рака прямой кишки с выраженным дистальным распространением уникален. Исследовав удаленные препараты с опухолью у 37 больных резектабельным раком прямой кишки, мы ни в одном случае не обнаружили распространение опухоли на расстояние более 2 см от ее нижнего полюса [3]. Частота дистального распространения на расстояние более 2 см, по данным разных авторов, колеблется в пределах 0–3,9% [1, 4, 5, 11, 17]. Лишь немногие исследователи на больших выборках больных наблюдали единичные примеры дистального распространения на 5 см или более от нижнего полюса опухоли [4, 14, 21]. Во всех случаях это были больные с III стадией рака прямой кишки и множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Рассуждая о возможном пути появления опухолевого очага в ректовагинальной перегородке, мы более склонны рассматривать данный случай как пример интрамурального ретроградного распространения. Расположение депозита по передней окружности прямой кишки, в области со скучным содержанием жировой клетчатки, лимфатических и кровеносных сосудов, не позволяет говорить об экстрамуральном пути инвазии как наиболее вероятном. В то же время интрамуральное распространение происходит главным образом по подслизистому слою кишки, тогда как в описанном нами случае депозит располагался в толще ректовагинальной перегородки на значительном удалении от подслизистого слоя. Ни в слизистой оболочке кишки, ни в подслизистом слое не было найдено никаких следов опухолевого поражения.

Приведенный нами случай показателен с нескольких позиций. *Во-первых*, при выраженном патоморфозе со стороны первичной опухоли и ее метастазов каких-либо изменений, вызываемых лучевой терапией, в образовании из ректовагинальной перегородки выявлено не было. Более того, размеры его увеличились вдвое за время наблюдения. Логично предположить, что это образование в принципе не попало в объем облучаемых тканей, так как в стандартных ситуациях нижняя граница полей облучения располагается на расстоянии 5 см дистальнее нижнего полюса опухоли. Возможно, при проведении химиолучевой терапии у больных с местно распространенными опухолями и множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы следует расширять дистальные границы полей облучения до 7–10 см.

Во-вторых, нашей пациентке изначально планировалось выполнение органосохраняющей операции. Только после гистологического подтверждения наличия опухоли было решено отказаться от нее в пользуэкстирпации прямой кишки. Вместе с тем в стенке кишки дистальнее опухоли были выявлены отдельные комплексы раковых клеток, расположенные в мышечном слое и жировой клетчатке. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования E. Chmielik и соавт. [6], которые отметили, что у 5 из 11 больных с полной клинической регрессией новообразования после химиолучевой терапии обнаруживалось распространение процесса в 1–5 мм дистальнее места изъязвления. Авторы также сравнили две группы пациентов — после интенсивного предоперационного облучения в дозе 25 Гр и после пролонгированной химиолучевой терапии в дозе 50 Гр: у получавших лучевую терапию в пролонгированном режиме достоверно чаще выявлялось прерывистое распространение опухоли (16 и 57% соответственно; $p < 0,001$). Таким образом, отсутствие опухолевых клеток в линии резекции после химиолучевой терапии может не означать отсутствие опухоли в оставшейся культе прямой кишки.

И наконец, *в-третьих*, вопреки общепринятому мнению о крайне плохом прогнозе у таких больных, приведенный нами случай показывает, что в определенных ситуациях можно рассчитывать на длительную выживаемость. В нашем примере больная наблюдается 3 года без признаков рецидива и метастазов.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о необходимости тщательного предоперационного обследования больных с местно-

распространенными опухолями прямой кишки с обязательным применением МРТ органов малого таза. В случае если пациенту предлагается комбинированный метод лечения с применением пролонгированной лучевой (химиолучевой) терапии, такое же тщательное обследование требуется проводить через 6–8 нед после окончания лучевой терапии, перед хирургическим вмешательством. При выборе вида операции следует учитывать вероятность остаточного злокачественного процесса в визуально неизмененных тканях дистальнее опухоли.

Список литературы

- Блинова Г.А. Внутристеночное распространение рака прямой кишки и его значение для клиники: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ленинград, 1956. — 13 с.
- Blinova G.A. Intramural spread of rectal cancer and its clinical significance: Author's abstract. MD degree thesis. — Leningrad, 1956. — 13 p.*
- Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Царьков П.В. и др. Дистальный край резекции в хирургии рака прямой кишки // Анн. хирургии. — 2001. — № 4. — С. 22–26.
- Vorobyev G.I., Odaryuk T.S., Tsarkov P.V. et al., Distal edge of resection in surgery of rectal cancer // Ann. khirurgii. — 2001. — N 4. — P. 22–26.*
- Невольских А.А., Бердов Б.А., Ланцов Д.С. и др. Дистальное распространение при раке прямой кишки // Колопроктология. — 2009. — № 2. — С. 19–26.
- Nevolskikh A.A., Berdov B.A., Lantsov D.S. et al., Distal spread at rectal cancer // Coloproctology. — 2009. — # 2. — P. 19–26.*
- Файн С.Н., Славин Ю.М. Распространение рака прямой кишки по стенке и за ее пределы // Новейшие достижения проктологии. — 1966. — Вып. 4. — С. 84–95.
- Fayn S.N., Slavin Yu.M. Spreading of rectal cancer within rectal wall and beyond // Advanced achievements of proctology. — 1966. — Iss. 4. — P. 84–95.*
- Andreola S., Leo E., Belli F. Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis // Dis. Colon Rectum. — 1997. — Vol. 40, N 1. — P. 25–29.
- Chmielik E., Bujko K., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Distal intramural spread of rectal cancer after preoperative radiotherapy: the results of multicenter randomized clinical study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2006. — Vol. 65, N 1. — P. 182–188.
- Grinnell R.S. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid // Surg. Gynecol. Obstet. — 1954. — Vol. 99, N 4. — P. 421–430.
- Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D.H. The mesorectum in rectal cancer surgery — the clue to pelvic recurrence? // Br. J. Surg. — 1982. — Vol. 69, N 10. — P. 613–616.
- Hida J., Yasutomi M., Tokoro T. et al. Examination of nodal metastases by a clearing method supports pelvic cancer surgery // Dis. Colon Rectum. — 1999. — Vol. 42, N 4. — P. 510–514.
- Moore H.G., Riedel E., Minsky B.D. et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy // Ann. Surg. Oncol. — 2003. — Vol. 10, N 2. — P. 80–85.
- Nakagoe T., Yamaguchi E., Tanaka K. et al. Distal intramural spread is an independent prognostic factor for distant metastasis and poor outcome in patients with rectal cancer: a multivariate analysis // Ann. Surg. Oncol. — 2003. — Vol. 10, N 2 — P. 163–170.*
- Nelson H., Petrelli N., Carlin A. et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery // J. Natl. Cancer Inst. — 2001. — Vol. 93, N 8. — P. 583–596.*
- Ono C., Yoshinaga K., Enomoto M. Discontinuous rectal cancer spread in the mesorectum and the optimal distal clearance margin in situ // Dis. Colon Rectum. — 2002. — Vol. 45, N 6. — P. 742–743.*
- Reynolds J.V., Joyce W.P., Dolan J. et al. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer // Br. J. Surg. — 1996. — Vol. 83, N 8. — P. 1112–1115.*
- Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative radiochemotherapy for rectal cancer // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351, N 17. — P. 1731–1740.*
- Scott N.A., Jackson P., Aljaberi T. et al. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer // Br. J. Surg. — 1995. — Vol. 82, N 8. — P. 1031–1033.*
- Shirouzu K. et al. Distal spread of rectal cancer // Cancer. — 1995. — Vol. 76. — P. 388–392.*
- Tocchi A., Mazzoni G., Lepre L. et al. Total mesorectal excision and low rectal anastomosis for the treatment of rectal cancer and prevention of pelvic recurrences // Arch. Surg. — 2001. — Vol. 136, N 2. — P. 216–220.*
- Valentini V., Aristei C., Glimelius B. et al. Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2) // Radiother. Oncol. — 2009. — Vol. 92, N 2. — P. 148–163.*
- Vavra P., Rydlova M., Pelikan A. et al. Distal intramural spread of rectal cancer // Eur. Surg. — 2005. — Vol. 37, N 4. — P. 245–249.*
- Williams N.S., Dixon M.F., Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival // Br. J. Surg. — 1983. — Vol. 70, N 3. — P. 150–154.*
- Zhao G.-P., Zhou Z.-G., Lei W.-Z. et al. Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, N 3. — P. 319–322.*

УДК 616.351-007.253-085

Лечение экстрасфинктерных сищей прямой кишки с применением биопластического материала

А.М. Кузьминов¹, Ш.Т. Минбаев¹, В.Ю. Королик¹, Л.П. Орлова¹,
О.Ю. Фоменко¹, Н.А. Полякова¹, А.А. Сафоян², С.М. Хермез²

¹ФГБУ «ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития РФ»

²ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН»

Treatment of extrasphincteric rectal fistulas with bioplastic substance application

А.М. Кузьминов¹, Ш.Т. Минбайев¹, В.Ю. Королик¹, Л.П. Орлова¹, О.Ю. Фоменко¹,
Н.А. Полякова¹, А.А. Сафоян², С.М. Хермез²

¹Federal state funded institution «State scientific center of coloproctology» of the Russian federation
Ministry of Health and Social Development

²State institution «Gamaleya Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology»
of the Russian Academy of Medical Science

Криптогенные, или банальные, сищи прямой кишки являются одним из наиболее распространенных колопроктологических заболеваний. По существующей классификации в зависимости от хода сища по отношению к волокнам сфинктера они подразделяются на интрасфинктерные, транссфинктерные и экстрасфинктерные. Наибольшие трудности возникают при хирургическом лечении экстрасфинктерных сищ, что связано с достаточно высоким числом рецидивов заболевания, а в случае применения лигатурного метода – с вероятностью развития анальной инконтиненции.

В настоящее время все большее распространение получают методы пластики внутреннего сищевого отверстия различными способами, в том числе с применением биопластических имплантатов.

Цель исследования. Изучение возможности хирургического лечения экстрасфинктерных сищ прямой кишки путем пластики внутреннего сищевого отверстия биопластическим материалом «Коллост».

Материал и методы. Представлен опыт наблюдения за 34 пациентами, перенесшими оперативное

Cryptogenic, or common rectal fistulas are one of the most frequent disease in coloproctology. According to established classification, in relation to course of fistula in relation to sphincter muscle fibers, fistulas of rectum are classified to intraspincteric, transspincteric and extrasphincteric. The greatest difficulties arise at surgical treatment of extrasphincteric fistulas of rectum that is related to high rate of relapse, and at application of ligature method, development of anal incontinence is impending.

Today internal fistulous ostium plastic methods become more and more widespread, including those with application of bioplastic implants.

Aim of investigation. To study potential of surgical treatment of extrasphincteric fistulas of rectum by creation of inner fistula ostium by bioplastic substance «Collost».

Material and methods. Experience of monitoring of 34 patients who underwent surgery for extrasphincteric fistulas of rectum of various degree of complexity with application of plastic material is presented.

Results. At proctoplasty with application of bioplastic substance «Collost» no intraoperative complications

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития РФ». Контактная информация: korolikvu@mail.ru;

123423, Москва, ул. Салыма-Адиля, д. 2, ФГУ «ГНЦ колопроктологии Минздравсоцразвития РФ»

Korolik Vyacheslav Yu — MD, scientific employee of department of general coloproctology, Federal state funded institution «State scientific center of coloproctology» of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: korolikvu@mail.ru; Russia 123423, Moscow, Salyama-Adilya street, 2, Federal state funded institution «State scientific center of coloproctology»

вмешательство по поводу экстрасфинктерных свищей прямой кишки различной степени сложности с использованием биопластического материала.

Результаты. При проктопластике с применением биопластического материала «Коллост» интраоперационных осложнений не зарегистрировано, продолжительность хирургического вмешательства в среднем составила 45 мин.

Осложнения, такие как задержка мочеиспускания, отек наружных геморроидальных узлов, в послеоперационный период наблюдались у 7 (20,6%) пациентов и были ликвидированы консервативно.

Полное выздоровление наступило у всех больных, рецидивов свища при сроках наблюдения от 1 года до 3 лет не отмечено.

Заключение. Хирургическое лечение экстрасфинктерных свищей прямой кишки путем пластики внутреннего свищевого отверстия биопластическим материалом «Коллост» патогенетически обосновано. Его использование позволяет добиться стойкого клинического эффекта, снизить частоту послеоперационных осложнений, сократить сроки реабилитации оперированных больных.

Ключевые слова: прямая кишка, экстрасфинктерные свищи, пластика внутреннего свищевого отверстия, биопластический материал «Коллост».

Свищи прямой кишки — одно из самых распространенных колопроктологических заболеваний, составляющее до 15% случаев госпитализации в специализированные отделения.

Для выбора хирургической тактики в настоящее время наиболее широко применяется классификация свищей прямой кишки, основанная на отношении свищевого хода к волокнам анального сфинктера. Согласно этой классификации, ректальные свищи подразделяют на интрасфинктерные, транссфинктерные и экстрасфинктерные.

Вопросы хирургического лечения экстрасфинктерных свищей как наиболее сложных остаются по-прежнему актуальными. Это обусловлено высоким риском рецидива свища, составляющим от 4,7 до 33% [2, 3, 9], а также развитием анальной инконтиненции, отмечаемой в 50–83% [2–4].

Существуют различные способы хирургического лечения экстрасфинктерных свищей, каждый из которых преследует три основные задачи:

- 1) ликвидация внутреннего свищевого отверстия;
- 2) иссечение свищевого хода;
- 3) адекватное вскрытие и дренирование гнойных полостей.

Ликвидация внутреннего свищевого отверстия является наиболее ответственным этапом операции, так как от этого в большей степени зависят непосредственные и функциональные результаты лечения.

По способу ликвидации внутреннего свищевого отверстия известные методы вмешательств можно

developed, mean duration of surgical intervention was 45 minutes.

Morbidity, including urine retention, edema of external hemorrhoids, were observed in 7 patients in post-operative period (20,6 %) and have been resolved conservatively.

Complete convalescence was achieved in all patients, no relapses of fistula was observed during follow-up for 1 to 3 years.

Conclusion. Surgical treatment of extrasphincter fistulas of rectum by formation of internal fistulous ostium by bioplastic substance «Collost» is pathogenically proven. Its application allows to achieve permanent clinical effect, to decrease rate of postoperative morbidity, to reduce terms of rehabilitation of the operated patients.

Key words: rectum, extrasphincter fistulas, formation of internal fistulous ostium, bioplastic substance «Collost».

разделить на четыре принципиально различные группы:

- 1) лигатурный метод;
- 2) иссечение свища в просвет кишки с ушиванием сфинктера;
- 3) пластические методы ликвидации внутреннего свищевого отверстия;
- 4) пломбировка внутреннего свищевого отверстия различными видами имплантатов.

До недавнего времени наиболее распространенным оставался лигатурный метод. Он является достаточно надежным для ликвидации свища, однако сопровождается высоким риском возникновения анальной инконтиненции, развивающейся в 83% наблюдений [4].

Иссечение свища в просвет кишки с ушиванием сфинктера находит все меньше сторонников в среде хирургов-колопроктологов, поскольку в случае нагноения послеоперационной раны и расходления швов практически всегда возникают анальная инконтиненция и рецидив свища.

В современной хирургии экстрасфинктерных свищей широко применяются пластические методы ликвидации внутреннего свищевого отверстия [1, 4]. Существует более 100 модификаций этого способа. Основной этап сводится к мобилизации лоскута слизистой прямой кишки с последующим перемещением и фиксацией лоскута таким образом, чтобы последний прикрывал область внутреннего свищевого отверстия. Данные методики обеспечивают хорошие функциональные результаты, так как при этом не повреждаются волокна

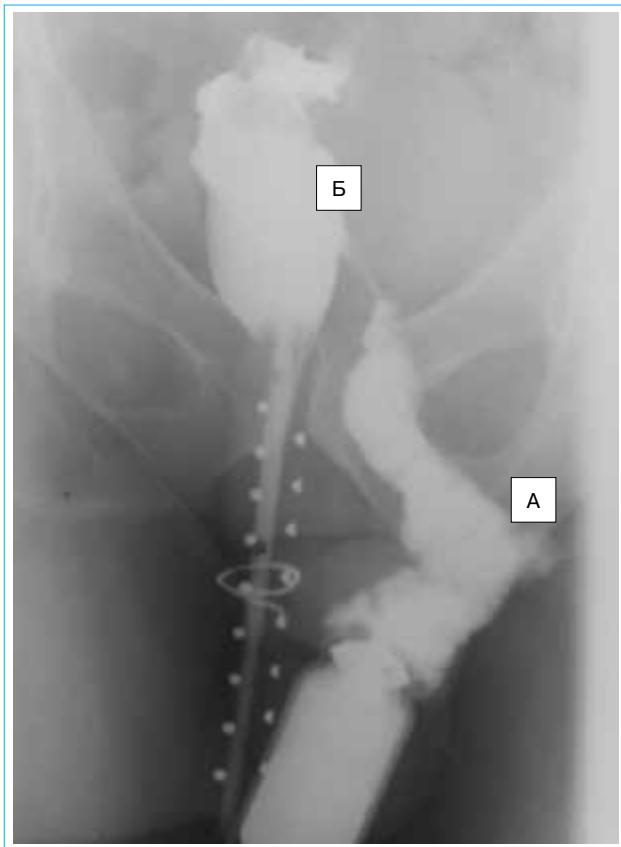


Рис. 1. Фистулограмма пациента П., 44 лет:
А – свищевой экстрасфинктерный ход, Б – внутреннее свищевое отверстие

анального сфинктера. Недостатками являются технические сложности при выкраивании лоскута, риск рецидива свища вследствие некроза и ретракции низведенного лоскута, обусловленных нарушением его кровоснабжения.

В литературе встречается все больше описаний методов, при которых с целью устраниния дефекта ткани и улучшения регенерации с высокой эффективностью применяются различные виды имплантатов, используемых также в колопроктологии [5–11].

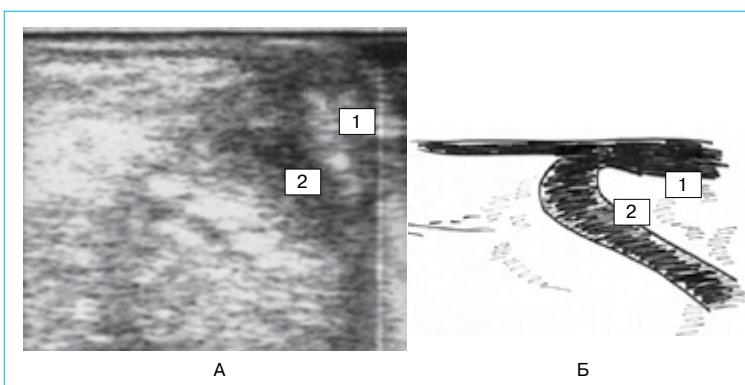


Рис. 2. Результаты обследования пациента К., 22 лет:
А – ультрасонограмма экстрасфинктерного свища.
Б – схема экстрасфинктерного свища
1 – внутренний сфинктер, 2 – свищевой ход

Одним из биопластических материалов, применяемых для хирургического лечения свищей прямой кишки, является «Коллост».

Материал и методы исследования

С 2009 г. по настоящее время в ГНЦ колопроктологии с применением биопластической матрицы оперировано 34 пациента с экстрасфинктерными свищами различной степени сложности. Среди них было 24 (70,6%) мужчины и 10 (29,4%) женщины в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст $46,3 \pm 8,6$ года).

Ранее у 20 (58,8%) пациентов было выполнено вскрытие острого парапроктита, у 8 (23,5%) отмечено самопроизвольное вскрытие гнойника и у 6 (17,7%) больных с рецидивными формами хронического парапроктита осуществлены «радикальные» хирургические вмешательства.

Дооперационное клинико-инструментальное обследование включало наружный осмотр области промежности, пальцевое исследование, ректороманоскопию, зондирование свищевого хода, краящую пробу, фистулографию, эндоректальное ультразвуковое исследование, физиологическое исследование запирательного аппарата прямой кишки.

Степень сложности экстрасфинктерного свища, протяженность свищевого хода, наличие затеков и визуализацию внутреннего свищевого отверстия устанавливали как при клиническом осмотре, так и по данным фистулографии (рис. 1).

При эндоректальном ультразвуковом исследовании оценивали ширину и протяженность свищевого хода, отношение его к волокнам сфинктера, выраженность рубцового процесса, наличие гноевых полостей в параректальной клетчатке (рис. 2).

На основании данных комплексного обследования установлено, что у 14 (41,1%) пациентов имелся экстрасфинктерный свищ 3-й степени сложности, у 11 (32,4%) – 2-й степени (см. таблицу).

У 17 больных в предоперационный период выполнено исследование функционального состояния анального жома. Нормальные показатели отмечены в 12 (70,6%) случаях, у 3 (17,6%) человек выявлена тенденция к снижению основных параметров. При этом лишь у 2 (11,8 %) пациентов обнаружена недостаточность анального жома 1-й степени.

Все больные оперированы с использованием препарата «Коллост» – биопластического коллагенового материала нового поколения с полностью сохраненной нативной структурой, обеспечивающей регенерацию тканей. Его биораспределяемая матрица имеет упорядоченную структуру коллагеновых волокон,

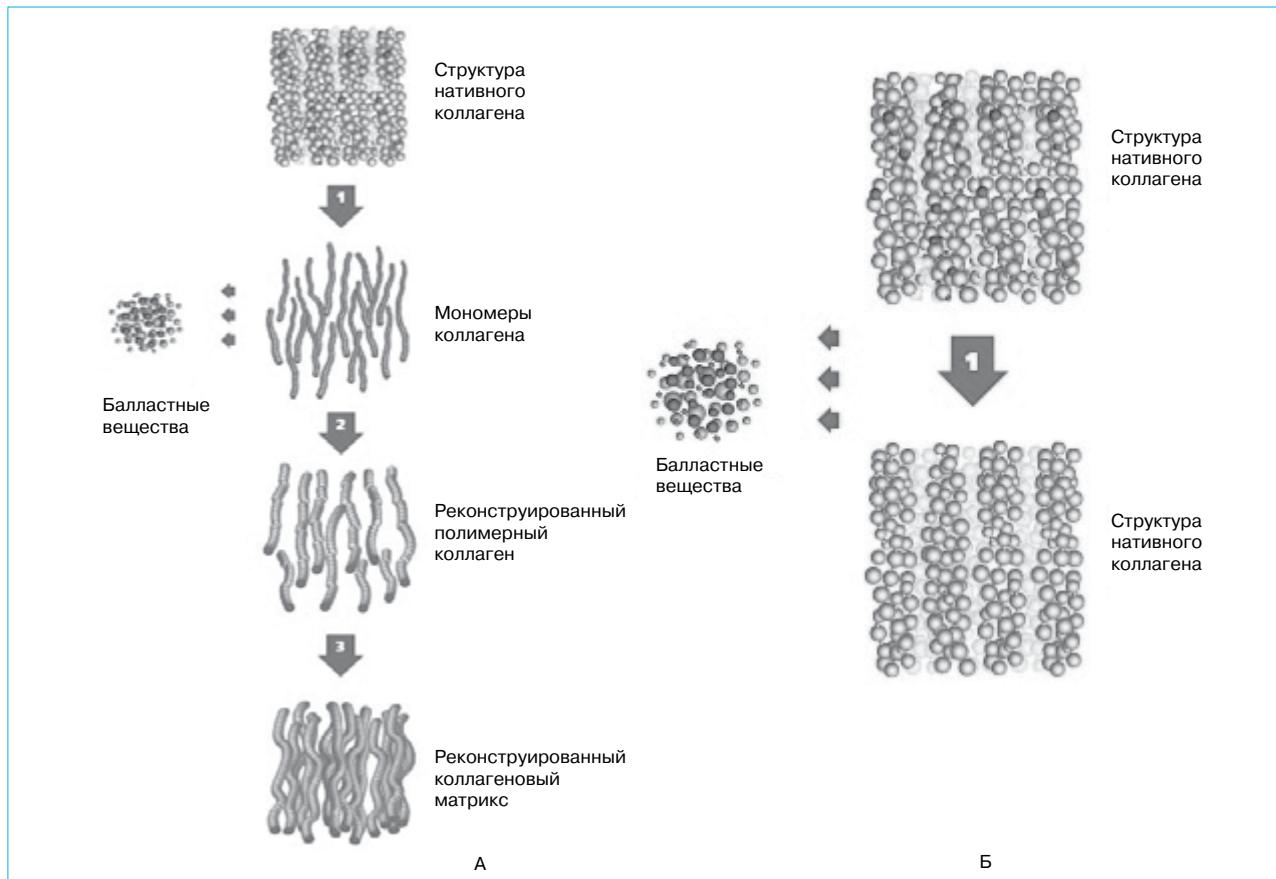


Рис. 3. Разновидности структур биопластических материалов на основе коллагена:
А – реконструированный «Коллост», Б – нереконструированный

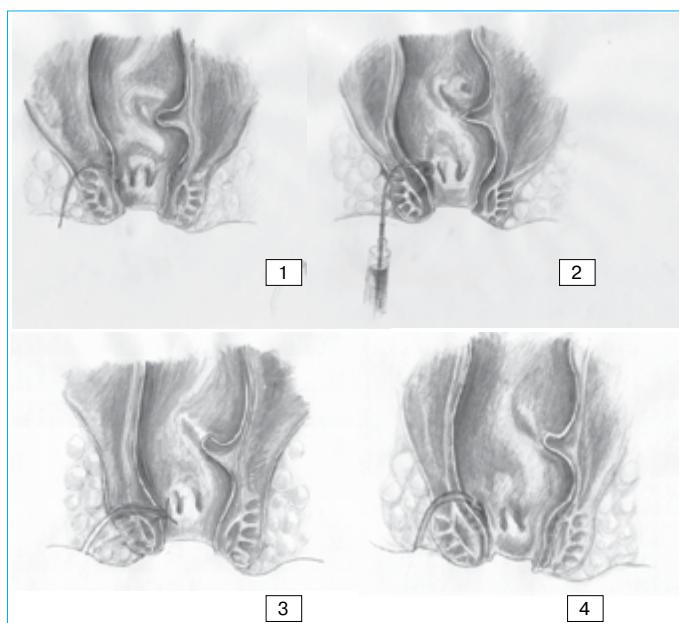


Рис. 4. Этапы лечения экстрасфинктерного свища с применением биопластического материала:
1 – зондирование свищевого хода, 2 – прокрашивание свищевого хода, 3 – пломбировка ложа иссеченного свищевого хода, 4 – установка имплантата в область внутреннего свищевого отверстия

идентичную природной коллагеносодержащей ткани (рис. 3). К положительным свойствам такой матрицы следует отнести ее гибкость и эластичность, дающие возможность создания имплантата требуемой формы, получение быстрого и устойчивого контакта с раной, совместимость и биоинтеграцию с окружающей тканью, отсутствие локальной и системной токсичности, антигенности. Механизм взаимодействия биологической матрицы основан на том, что имплантат связывается с раной, фагоциты начинают лизировать его и при этом создается переходный матрикс, а сам имплантат, постепенно рассасываясь, замещается аутотканью, которая по своей гистологической структуре сходна с окружающими тканями.

На биорассасываемую коллагеновую матрицу, способ ее получения и применение имеется патент Российской Федерации № 2353397 от 27.04.2009, разрешающий производство, продажу и применение на территории страны.

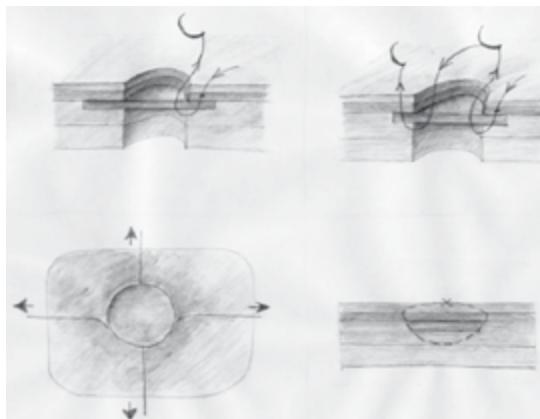
Нами предложен новый метод хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки с применением биопластического материала «Коллост», обеспечивающий надежную ликвидацию внутреннего свищевого отверстия и ложа иссеченного свищевого



Рис. 5. Иссечение внутреннего свищевого отверстия



Рис. 6. Пломбировка ложа иссеченного свищевого хода



А



Б

Рис. 7. Фиксации биопластической мембраны в области внутреннего свищевого отверстия:
А – схема, Б – фото

Распределение больных по степени сложности экстрасфинктерного свища прямой кишки ($n=34$)

| Степень сложности свища | Количество пациентов | |
|-------------------------|----------------------|--------------|
| | Абс. число | % |
| 1-я | 7 | 20,6 |
| 2-я | 11 | 32,4 |
| 3-я | 14 | 41,1 |
| 4-я | 2 | 5,9 |
| Всего ... | 34 | 100,0 |

хода. Операция основана на пластике внутреннего свищевого отверстия коллагеновой биопластической мембраной и пломбировке ложа иссеченного свищевого хода биопластическим материалом (рис. 4). На этот метод выдан патент Российской Федерации № 2451490 от 27.05.2012.

Показанием для применения данного метода является наличие экстрасфинктерного свища различной степени сложности. Противопоказанием, по нашему мнению, служит наличие острых воспалительных процессов в параректальной клетчатке и выраженных рубцовых изменений в области внутреннего свищевого отверстия, что делает невозможным размещение имплантата.

Техника операции заключается в следующем. В положении больного для промежностной литотомии под регионарной анестезией проводят ревизию перианальной области и анального канала. Затем выполняют зондирование свища для установления отношения свищевого хода к волокнам сфинктера. Свищевой ход маркируют раствором метиленового синего, что позволяет точно выявить расположение внутреннего свищевого отверстия, прокрасить затеки в параректальной клетчатке. В дальнейшем свищевой ход острым путем выделяют от наружного свищевого отверстия до

стенки прямой кишки в области его внутреннего свищевого отверстия, где свищевой ход отсекают. Маркированные затеки вскрывают и дренируют. Со стороны просвета прямой кишки экономно иссекают внутреннее свищевое отверстие (рис. 5).

После этого по периметру внутреннего свищевого отверстия мобилизуют слизисто-мышечный слой на 0,5–1,0 см для последующей надежной фиксации биопластической матрицы. Затем со стороны промежности раны осуществляют пломбировку ложа иссеченного свищевого хода биопластическим жгутом длиной 5 см и диаметром 5 мм, обработанным гелем «Коллост», жгут вводится с помощью зажима в проксимальную часть ложа иссеченного свищевого хода до визуализации его во внутреннем свищевом отверстии (рис. 6).

Имплантат с помощью хромированного кетгута 2–0 кисетным швом фиксируют к окружающим тканям со стороны раны промежности без прошивания, что достаточно для его фиксации. Затем приступают к пломбировке внутреннего свищевого отверстия биопластической мембраной округлой формы, предварительно выкроенной таким образом, чтобы ее размеры превышали диаметр внутреннего свищевого отверстия на 0,5 см. При этом со стороны просвета кишки производят размещение имплантата в предварительно отсепарованном слизисто-мышечном слое прямой кишки. Двумя взаимно перпендикулярными швами Vicryl 2–0 выполняют надежную фиксацию биопластической мембранны к слизисто-мышечному слою, прикрывая имплантат здоровыми участками слизисто-подслизистого слоя прямой кишки (рис. 7).

Операцию заканчивают наложением асептической повязки на рану промежности, постановкой мазевого тампона и газоотводной трубы.

Продолжительность операции составляет от 30 до 65 мин, среднее время вмешательства 45±10 мин.

В послеоперационный период больным предписывают постельный режим в течение 4–5 дней, что необходимо для надежной фиксации биопластического материала и обеспечения связывания имплантата с раной с созданием первичного матрикса, который является пусковым фактором в замещении имплантата аутотканью. С 4-го дня назначают бесшлаковую диету, прием вазелинового масла 30 мл 3 раза в сутки. Первый стул, как правило, наступает на 5–6-й день. Перевязки производят 1 раз в сутки: рану промежности обрабатывают растворами антисептиков (хлорексидин, 1% раствор диоксидина) с последующим введением в нее и в просвет прямой кишки мази «Левомеколь».

Результаты исследования

При проктопластике с применением биопластического материала интраоперационных осложнений не было. В 1 случае из-за выраженного рубцового процесса в области внутреннего свищевого отверстия и невозможности размещения имплантата мы были вынуждены выполнить сегментарную проктопластику.

В ранний послеоперационный период осложнения отмечены у 7 (20,6%) пациентов. Наиболее распространенным явился отек наружных геморроидальных узлов у 5 (14,7%) больных, ликвидированный консервативными методами. Рефлекторная задержка мочеиспускания диагностирована у 3 (8,8%) пациентов — устранена катетеризацией мочевого пузыря и курсом электростимуляции с медикаментозной терапией. У 1 (2,9%) больного развилось кровотечение из промежности раны, потребовавшее прошивания кровоточащего сосуда без удаления имплантата.

Продолжительность послеоперационного периода составила $10\pm2,4$ дня, периода нетрудоспособности — $29\pm3,5$ дня. При проведении физиологического исследования запирательного аппарата прямой кишки, выполненного у 17 оперированных больных, снижение показателей, соответствующих 1-й степени недостаточности анального жома, было диагностировано у тех же 2 (11,8%) пациентов, у которых она была обнаружена еще до операции, в остальных 15 (88,2%) наблюдениях изменений показателей комплексного исследования анального жома не выявлено. В связи с этим можно сказать, что перенесенное хирургическое вмешательство с применением биопластического материала не оказывает повреждающего воздействия на состоянии анального жома, что подтверждено данными объективных исследований.

В сроки от 3 до 24 мес (медиана 18 мес) про слежены 30 (88,2%) пациентов, оперированных по данной методике. Рецидивов свища не отмечено.

Обсуждение результатов исследования

Мы согласны с мнением Ю.В. Дульцева, К.Н. Саламова [2] и Г.И. Воробьева [3] о том, что свищи прямой кишки являются одним из распространенных колопроктологических заболеваний, на которое приходится до 15% госпитализаций в колопроктологические стационары.

Многие авторы [2] справедливо указывают на то, что в лечении интрасфинктерных и трансфинктерных свищей прямой кишки достигнуты определенные успехи, а частота рецидивов таких свищей после хирургических вмешательств достаточно низка. По мнению ряда исследователей [1–4], наибольшие сложности в лечении представляют экстрасфинктерные свищи. Самый распространенный до 2000 г. лигатурный метод следует использовать лишь по строгим показаниям, так как его применение сопровождается развитием анальной инконтиненции в 83% наблюдений [5].

При использовании методов иссечения свища в просвет кишки с ушиванием сфинктера, в случае нагноения послеоперационной раны и расхождения швов, практически всегда возникают анальная инконтиненция и рецидив свища. Множество пластических методов ликвидации внутреннего свищевого отверстия при лечении экстрасфинктерных свищей сводится к низведению полнослойного лоскута стенки прямой кишки [3]. По нашему мнению, такая методика таит угрозу некроза низведенного сегмента и его ретракции вследствие нарушения кровоснабжения трансплантата с последующим рецидивом свища [2].

Мы поддерживаем различные методы облитерации свищей с помощью заполнения их фибриновым kleem [11], а наиболее перспективными и эффективными считаем те, при которых используются различные виды биопластических материалов, которые являются биологической матрицей для заполнения тканевых дефектов собственной тканью [8].

В основе предложенного нами нового метода лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки лежит применение биопластического коллагенового материала нового поколения, отличающегося от своих предшественников наличием нативной структуры коллагена, которая, постепенно рассасываясь, позволяет продуцировать новые коллагеновые волокна, заполняющие область

имплантации с замещением аутотканью, по своей гистологической структуре сходной с окружающими тканями. Осложнений, связанных с выполнением хирургического вмешательства, не отмечено ни у одного больного. Рецидивов заболевания в отдаленные сроки выявлено не было, а при профилометрии, выполненной в послеоперационный период у 88,2% пациентов, изменений показателей комплексного исследования анального жома не найдено. В связи с этим можно сказать, что перенесенное хирургическое вмешательство не оказывает повреждающего воздействия на состояние запирательного аппарата прямой кишки.

Заключение

Наши опыты показывают, что применение биопластического материала в лечении экстрасфинктерных свищей прямой кишки, сопровождается весьма обнадеживающими результатами, малым числом послеоперационных осложнений, способствует скорейшей медицинской и социальной реабилитации оперированных больных. Мы рекомендуем разработанный нами метод хирургического лечения экстрасфинктерных свищей с применением биопластического материала к более широкому внедрению в практику колопроктологических стационаров.

Список литературы

1. Бородкин А.С. Сегментарная проктопластика в лечении экстрасфинктерных свищей прямой кишки: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 135 с.
1. Borodkin A.S. Segmentary proctoplasty in treatment of extrasphincteric fistulas of rectum: MD degree thesis. – M., 2006. – 135 p.
2. Дульцев Ю.В., Саламов К.Н. Парапроктит. – М., 1981.
2. Dultsev Yu.V., Salamov K.N. Paraproctitis. - M., 1981.
3. Камаева Д.К. Хронический парапроктит (свищи прямой кишки) // Основы колопроктологии / Под ред. Г.И. Воробьева. – М.: ООО «МИА», 2006. – С. 135–152.
3. Kamayeva D.K. Chronic paraproctitis (fistulas of rectum) // Basics of coloproctology / ed. G.I. Vorobьев. – M.: Open Company MIA, 2006. – P. 135–152.
4. Кузьминов А.М., Бородкин А.С., Минбаев Ш.Т. // Колопроктология. – 2004. – № 4 (10). – С. 8–12.
4. Kuzminov A.M., Borodkin A.S., Minbayev Sh.T. // Koloproktologiya. – 2004. – N 4 (10). – P. 8–12.
5. Champagne B.J., O'Connor L.M., Ferguson M. Efficacy of anal fistula plug in closure of cryptoglandular fistulas: long-term follow-up // Dis. Colon Rectum. – 2006. – Vol. 49, N 12. – P. 1817–1821.
6. Ellis C.N., Clark S. Fibrin glue as an adjunct to flap repair of anal fistulas: a randomized, controlled study // Dis. Colon Rectum. – 2006. – Vol. 49, N 11. – P. 1736–1740.
7. Garcia-Aguilar J., Belmonte C., Wong W.D. et al. Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence // Dis. Colon Rectum. – 1996. – Vol. 39. – P. 723–729.
8. Ky A.J., Sylla P., Steinhausen R. Collagen fistula plug for the treatment of anal fistulas // Dis. Colon Rectum. – 2008. – Vol. 51, N 6. – P. 838–843.
9. Lindsey I., Smilgin-Humphreys M.M. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula // Dis. Colon Rectum. – 2002. – Vol. 45, N 12. – P. 1608–1615.
10. Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.E. A classification of fistula-in-ano // Br. J. Surg. – 1976. – Vol. 63. – P. 1–12.
11. Sentovich S.M. Fibrin glue for all anal fistulas // J. Gastrointest. Surg. – 2001. – Vol. 5, N 2. – P. 158–161.
12. Schwandner T., Roblick M.H. Surgical treatment of complex anal fistulas with the anal fistula plug: a prospective, multicenter study // Dis. Colon Rectum. – 2009. – Vol. 52, N 9. – P. 1578–1583.

УДК 616.3(063)(430.1)

XIV сессия Немецкой национальной школы гастроэнтерологов

А.А. Шептулин

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

XIV session of German national college of gastroenterologists

A.A. Sheptulin

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

Цель обзора. Обобщить доклады, представленные на XIV сессии Немецкой национальной школы гастроэнтерологов.

Основные положения. В ходе работы сессии рассматривались наиболее актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний пищевода, желудка, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и кишечника. Приводилось много статистических данных, касающихся частоты и распространенности гастроэнтерологических заболеваний в Германии

Заключение. Знакомство с тематикой Немецкой национальной школы гастроэнтерологов позволяет сделать вывод о ее сходстве с тематикой лекций, представленных на последней Российской национальной школе гастроэнтерологов, однако существуют определенные различия, касающиеся формы изложения материалов.

Ключевые слова: школа гастроэнтерологов, тематика лекций.

The aim of review. To generalize the reports submitted at the XIV session of German national college of gastroenterologists.

Original positions. During session most actual issues of diagnostics and treatment of diseases of esophagus, stomach, liver, gallbladder, pancreas and intestine were considered. The statistical data on frequency and prevalence of gastroenterological diseases in Germany were presented.

Conclusion. Acquaintance to data of German national college of gastroenterologists allows to conclude on its similarity to lectures presented at the last session of the Russian national college of gastroenterologists, however there are differences in style data presentation.

Key words: college of gastroenterologists, lecture subjects.

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

Sheptulin Arcady A. — MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics. State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university

C 25 по 28 февраля 2012 г. в Титизе (Германия) проходила XIV сессия Немецкой национальной школы гастроэнтерологов (XIV. Gastroenterologie-Seminarwoche Titisee).

Немецкая национальная школа гастроэнтерологов существует уже 28 лет и ее сессии проводятся с периодичностью 1 раз в 2 года. Научными руководителями школы являются известные гастроэнтерологи К.-Р. Maier (Штутгарт) и Н. Blum (Фрайбург). В работе сессии приняли участие около 500 врачей из Германии, Австрии, Швейцарии. Среди слушателей преобладали врачи общей практики и гастроэнтерологи, но в их число входили также эндоскописты, хирурги, педиатры.

Продолжительность работы школы была ограничена 4 днями. В 1-й день обсуждались заболевания пищевода и желудка, во 2-й день — печени, в 3-й день — поджелудочной железы и желчного пузыря, в 4-й день — кишечника. Каждый день был строго структурирован. Он всегда начинался с лекции «state-of-the-art», посвященной какой-либо актуальной проблеме гастроэнтерологии. Затем читались тематические лекции (в среднем 12–14 лекций ежедневно). В конце каждого рабочего дня проводился разбор диагностически сложных случаев (Problemfälle) в форме постоянного живого общения лектора и аудитории.

Лекция «state-of-the-art» 1-го дня работы школы, которую прочитал Т. Brabertz (Фрайбург), была посвящена стволовым опухолевым клеткам и их роли в метастазировании новообразований желудочно-кишечного тракта. Представленная концепция названных клеток предполагает существование небольшой группы опухолевых клеток, обладающих свойствами стволовых и способных дифференцироваться в направлении эпителиальных опухолевых клеток. Их активация способствует инвазивному росту новообразования и его метастазированию (концепция migrating cancer stem cells). Опухолевые стволовые клетки отличаются устойчивостью к химиопрепарарам и лучевой терапии, что может объяснять недостаточную эффективность этих методов лечения.

В 1-й день работы школы были прочитаны лекции, посвященные эозинофильному эзофагиту, резистентным формам гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нарушениям моторики пищевода, эндоскопическому и хирургическому лечению рака пищевода, MALT-лимфоме желудка, диагностике и лечению гастропреза, выявлению и устранению инфекции *H. pylori*.

Большого внимания заслуживает последняя проблема, которую осветил в своей лекции известный немецкий гастроэнтеролог, руководитель Европейской рабочей группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* Р. Malfertheiner (Магдебург). В лекции были изложены основные положения Международного согласительного совещания «Маастрихт-4» по указанным вопросам. По

некоторым из них была представлена и собственная точка зрения автора. Так, инфицированность взрослого населения Германии *H. pylori* составляет около 50%. Протективная роль этой инфекции в отношении развития бронхиальной астмы не доказана, для подтверждения, как полагает автор, требуются дальнейшие исследования. Эрадикация *H. pylori* способствует, возможно, повышению эффективности применения L-тироксина.

С учетом необходимости эрадикационной терапии у больных с атрофическим мультифокальным гастритом (как меры профилактики рака желудка) было предложено отбирать для ее проведения лиц, имеющих по результатам теста «Гастропанель» уровень пепсиногена <70 мкг/л (риск развития рака желудка в таких случаях повышен в 6 раз).

Поскольку частота устойчивости к кларитромицину в Германии составляет около 5%, то в качестве схемы 1-й линии в этой стране используется стандартная тройная терапия. В качестве альтернативы могут быть применены последовательная схема и схема квадротерапии. Р. Malfertheiner, комментируя исследования, проведенные в КНР и касавшиеся использования схемы эрадикации с добавлением к стандартной терапии препаратов висмута, высоко оценил перспективы этой схемы и рекомендовал ее в случаях выявления резистентности к кларитромицину. Кроме того, по мнению автора, незаслуженно забыты резервные схемы эрадикации в виде двойной терапии амоксициллином и ингибиторами протонной помпы (соответственно в дозах в 1,5 и 2 раза выше обычных) и тройной терапии с рифабутином. Показательна фраза, которой Р. Malfertheiner закончил свою лекцию, посвященную инфекции *H. pylori*: «Ein langer Weg bis hierher und noch ein langer Weg vor uns» («Нами уже пройден долгий путь и еще долгий путь нам предстоит»).

Приведем краткое изложение трех клинических наблюдений, завершивших 1-й день работы школы.

Мужчина, 63 лет, оперирован 5 лет назад по поводу рака сигмовидной ободочной кишки. Спустя 6 лет при отсутствии жалоб (по просьбе больного) была сделана эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), в ходе которой в желудке обнаружено образование, расцененное как полип. При гистологическом исследовании установлен диагноз MALT-лимфомы желудка. Проведена эрадикация *H. pylori*. При эндоскопическом контроле через 8 мес признаков лимфомы не выявлено.

Мужчина, 61 года, обратился с жалобами на чувство раннего насыщения и потерю аппетита. По результатам ЭГДС диагностирована язва в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки. При гистологическом исследовании найдены клетки нейроэндокринной опухоли, позитивные к хромогранину А.

Женщина, 52 лет, обратилась с жалобами на упорную тошноту, головокружение и приступы

мигри. При гастроэнтерологическом исследовании каких-либо серьезных изменений не выявлено. В дальнейшем с различными диагнозами безуспешно лечилась у невропатологов. Лишь проведенное гинекологическое обследование позволило установить причину имевшихся жалоб: у больной была обнаружена застывшая и не развивавшаяся дальше беременность.

2-й день работы школы начался с лекции «state-of-the-art» на тему «Инфекция HCV как метаболический синдром», которую прочитал G. Gerken (Эссен). Основные положения лекции сводились к следующему: инфекция HCV способствует развитию жировой инфильтрации печени и усугубляет ее; степень жировой инфильтрации коррелирует с уровнем репликации вируса; ожирение является неблагоприятным прогностическим фактором при проведении противовирусной терапии.

Рассматривалась проблема хронического гепатита В, резистентного к аналогам нуклеозидов, — ламивудину, энтекавиру, телбивудину (Berg T., Лейпциг), при этом автором рекомендовалось назначение больным тенофовира. Оценивались перспективы использования новых лекарственных препаратов в лечении хронического гепатита С (Thimme R., Фрайбург). В частности, ингибиторы протеаз телопревир и боцепревир, разрешенные в Германии к применению с сентября 2011 г., оказываются эффективными в комбинации с пегилированными интерферонами и рибаверином при 1-м генотипе вируса.

F. Lammert (Хомбург) затронул в своей лекции вопросы холестатических заболеваний у беременных. Частота диагностики холестаза в этой группе составляет в Германии около 1%. В развитии заболевания участвуют генетические и гормональные факторы. У 12–60% больных с холестазом беременных отмечаются преждевременные роды, кроме того, повышен риск внутриутробной смерти плода. В лечении применяется *уродезоксихолевая кислота* (УДХК), хотя холестаз беременных официально не утвержден в качестве показания для ее назначения (*off-label*). Рекомендовано также проводить в этих случаях родоразрешение после 34-й недели беременности.

Как правило, беременность не влияет на течение *первичного билиарного цирроза* (ПБЦ). Назначение препаратов УДХК беременным с ПБЦ также официально не разрешено, однако их отмена часто вызывает ухудшение течения заболевания, что вынуждает продолжать прием начиная со 2-го триместра (*off-label*), побочных эффектов при этом не отмечено. С симптоматической целью для борьбы с зудом рекомендованы антигистаминные препараты, налоксон, ондансетрон, рифампицин.

В этой же лекции рассматривалась проблема, касавшаяся *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) у беременных. Частота возникновения холелитиаза в данной группе обследуемых достигает 5%. Этому

способствуют гипомоторная дискинезия желчного пузыря, его релаксация, индуцированная прогестероном, повышение уровня холестерина при беременности. В большинстве случаев клинические проявления ЖКБ возникают уже после родов. По этой причине 0,8% всех беременных в первый год после родов подвергаются операции холецистэктомии.

Лекция, посвященная дефициту α_1 -антитрипсина (Tacke F., Аахен), началась с приведения некоторых статистических данных: в Германии насчитывается 500 000 больных хроническим гепатитом В, 20 000 больных гемохроматозом, 12 000 больных аутоиммунным гепатитом и 8000 больных с дефицитом α_1 -антитрипсина. Однако в немецком регистре число пациентов с дефицитом α_1 -антитрипсина оказывается значительно меньшим, поскольку почти в 90% случаев заболевание не диагностируется и больные ведутся с диагнозом хронической обструктивной болезни легких или криптоогенного цирроза печени.

Диагноз дефицита α_1 -антитрипсина ставится на основании определения его содержания в крови (<0,6 г/л), в дальнейшем проводятся генотипирование и биопсия печени. В лечении используются внутривенные инфузии препаратов α_1 -антитрипсина (проластина и др.), замедляющих развитие эмфиземы легких (в настоящее время эти препараты получают в Германии 950 взрослых больных и 50 детей), кроме того, проводится *трансплантация печени* (ТП). В стадии разработки находятся такие методы, как замена патологического гена с помощью стволовых клеток, применение карбамазепина.

Обсуждалась также проблема гепато-пульмонального синдрома (Zippich A., Галле), характеризующегося нарушением артериальной оксигенации вследствие дилатации сосудов легких и проявляющегося выраженной одышкой. Частота этого осложнения при циррозах печени составляет 15–20%. Диагноз основывается на результатах эхокардиографии с контрастированием или сцинтиграфии. У большинства больных методом лечения служит трансплантация печени, 5-летняя выживаемость без ТП составляет 23%, после ТП – 63%.

Лекцию о *неалкогольной жировой инфильтрации печени* (НЖИП) и неалкогольном стеатогепатите прочитал известный гепатолог, руководитель университетской медицинской клиники в Майнце и одновременно приглашенный профессор Гарвардской медицинской школы D. Schuppan. По его данным, в США насчитывается 90 млн пациентов с НЖИП и 12 млн человек, страдающих неалкогольным стеатогепатитом. Автор назвал «разочаровывающими» результаты применения при лечении таких больных гликазидов, витамина Е, пентоксифиллина и метформина. Наиболее эффективными методами терапии, по его мнению,

являются увеличение физической активности, снижение массы тела и проведение бariatрических хирургических операций — при *индексе массы тела* (ИМТ) > 40 кг/м².

В одной из лекций были затронуты вопросы трансплантации печени (Nadalin S., Тюбинген). Автор является руководителем Центра трансплантации печени, штат которого насчитывает более 100 врачей 15 различных специальностей. Были приведены данные, согласно которым каждый 4-й мужчина, умирающий в Германии в возрасте 35–55 лет, погибает от алкогольной болезни. Более 30% ТП в стране проводится по поводу алкогольного цирроза печени. Прогноз после таких операций остается хорошим при условии абстиненции больных (5-летняя выживаемость 89%) и снижается при продолжении приема этанола (46%), поэтому постановка больных алкогольным циррозом печени в лист ожидания трансплантации осуществляется только после доказанного 6-месячного периода абстиненции.

Лекция «state-of-the-art» 3-го дня работы школы (Lutz M., Саарбрюкен) была посвящена *раку поджелудочной железы* (РПЖ). Было показано, что риск его развития в течение жизни составляет 1,4% (для сравнения: риск развития колоректального рака — 7%). Молекулярные предпосылки РПЖ гетерогенны. В каждом случае новообразования идентифицируются (более 60 точечных мутаций), причем существует 12 различных путей их активации. У 1–3% больных наблюдаются наследственные формы заболевания. В 50% РПЖ к моменту выявления опухоли уже имеются метастазы, вследствие чего операбельными оказываются лишь 20% больных, а 5-летняя выживаемость не превышает 6%.

Клиническая картина РПЖ неспецифична, однако у 80% пациентов отмечается необъяснимая потеря аппетита. Методами выбора в диагностике служат компьютерная томография и эндосонография. Послеоперационная химиотерапия повышает 5-летнюю выживаемость до 12%, в неоперабельных случаях она малоэффективна и позволяет продлить жизнь до 11,1 мес (при отсутствии терапии — до 7,8 мес).

Известный немецкий панкреатолог J. Mössner (Лейпциг) изложил современные подходы к лечению *острого панкреатита* (ОП). Основное место в терапии этого заболевания отводится борьбе с болью. С этой целью рекомендуется внутривенное введение прокаина или так называемого «вюрцбургского обезболивающего коктейля», состоящего из трамадола, протазина и метамизола. Учитывая, что 80% больных ОП погибают от септических осложнений, то при наличии признаков системной воспалительной реакции назначаются антибиотики (карбопенемы). Применение ингибиторов протеаз (например, апратинина), а также октреотида признано неэффективным.

Принимая во внимание то, что 50% летальных исходов при ОП наблюдаются в 1-ю неделю, важную роль, как подчеркнул автор, должна играть борьба с полиорганной недостаточностью. В настоящее время рекомендуется определять более взвешенные показания к хирургическому лечению: даже при панкреонекрозе терапию целесообразно начинать с чрескожной тонкоигольной пункции под контролем компьютерной томографии.

Были прочитаны лекции о современных эндоскопических способах лечения хронического панкреатита (Саса К., Людвигсбург), — дренировании псевдокист, стентировании при стенозах панкреатических протоков с удалением камней и др., дающих при правильном отборе больных хорошие результаты, а также о хирургических методах лечения (Норт У.Т., Фрайбург), применяющихся при некупирующихся болях, местных осложнениях (стенозирование двенадцатиперстной кишки, общего желчного протока и т. д.).

R.M. Schmid (Мюнхен) остановился на клинико-морфологических особенностях аутоиммунного панкреатита. К ним, в частности, относятся обнаружение в поджелудочной железе IgG4-позитивных плазматических клеток и выраженного склероза (в крови — повышение уровня IgG4), хороший ответ на применение кортикоидов. Автор подчеркнул, что при аутоиммунном панкреатите речь идет о системном заболевании с внепанкреатическими проявлениями в виде аутоиммунного холангита, артрита, тиреоидита.

Лекция «state-of-the-art» 4-го дня работы школы (Königsrainer A., Тюбинген) была посвящена канцеромозу брюшины, который выявляется у 10% всех больных со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта, чаще всего при колоректальном раке (при IV стадии — в 50% случаев). Применяющаяся сегодня гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия (НИРЕС) позволяет увеличить среднюю выживаемость до 12 мес. В немецком регистре в настоящее время насчитывается 1500 таких больных.

M. Stumvoll (Лейпциг) коснулся проблемы связи злокачественных опухолей с ожирением. У пациентов, страдающих ожирением, риск развития колоректального рака повышен в 1,5–2 раза, аденокарциномы пищевода — в 3 раза. Механизмы неблагоприятного онкогенного влияния ожирения сводятся к провоспалительному и канцерогенному действию жировой ткани. Свойственные таким больным гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, а также повышенный уровень лептина способствуют пролиферации раковых клеток.

Рассматривались современные возможности хирургических методов лечения ожирения (Shang E., Лейпциг). Отмечено, что морбидное ожирение (ИМТ>30 кг/м²) наблюдается в Германии у 20% населения. Автор подчеркнул, что существующие терапевтические методы позво-

ляют — при наблюдении за больными в течение 15 лет — снизить массу тела по сравнению с исходной лишь на 2%, тогда как хирургические методы оказываются эффективными у 18% пациентов при применении гастропластики и у 27% после проведения шунтирующих операций. Кроме того, после операций улучшается течение сахарного диабета (в 80—90%), гипертонической болезни (в 80%), снижается уровень липидов в крови (в 75—80%).

Большой интерес вызвала лекция M. Schmiegel (Бохум) о *колоректальном раке* (КРР). В Германии эта форма рака в структуре злокачественных опухолей занимает 2-е место как по частоте возникновения, так и среди причин смерти. Ежегодно она регистрируется более чем у 73 000 человек. К факторам, повышающим риск развития КРР, относятся избыточная масса тела, курение, частое употребление красного мяса. Напротив, протективное действие оказывают высокая физическая активность, употребление чая, кофе, растительной клетчатки. Несмотря на способность ацетилсалициловой кислоты снижать частоту возникновения КРР, длительный ее прием все же не рекомендуется из-за риска побочных эффектов.

Европейские рекомендации по скринингу КРР, как и американские, предполагают выполнение ежегодных анализов кала на скрытую кровь, а также колоноскопии, но в отличие от американских считается нецелесообразным применение капсульной эндоскопии, КТ-колонографии и сигмоскопии. Ежегодно в Германии с целью скрининга КРР проводится более 500 000 колоноскопий, при этом опухоль выявляется в 1,1% случаев (в 70% I-II стадий).

О подходах к лечению резистентных форм болезни Крона речь шла в лекции T. Andus (Штутгарт). При выяснении причин резистентности напоминалось правило о том, что «препараторы действуют тогда, когда их принимают»,

поскольку, как показал клинический опыт, до 50% пациентов с болезнью Крона не соблюдают предписанный им режим лечения.

При стероидрефрактерном течении рекомендован перевод больного на метотрексат или азатиоприн и 6-меркалтопурин, а в дальнейшем, при их неэффективности, на антицитокиновые препараты. В случае неэффективности инфликсимаба хороший эффект дает иногда адалимумаб. В настоящее время продолжаются исследования, посвященные применению при болезни Крона такролимуса, пульс-терапии циклофосфамидом, яиц *Trichuris suis* (публикация результатов этого исследования ожидается в текущем году), трансплантации аутологичных стволовых клеток.

Делая общее заключение о работе Немецкой национальной школы гастроэнтерологов следует отметить весьма высокий научный уровень выступлений. Каждый лектор читает, как правило, одну, в редких случаях две лекции. Обращает внимание тесное сотрудничество гастроэнтерологов-терапевтов и хирургов (примерно каждый 4-й доклад имеет хирургическую направленность), причем часто эти специалисты выступают сопредседателями заседаний, что несомненно позволяет сблизить их подходы к лечению тех или иных гастроэнтерологических заболеваний. Безусловно, значительно облегчает работу слушателей наличие печатных материалов.

В целом тематика лекций Немецкой национальной школы и тематика лекций Российской национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов, руководимой академиком РАМН В.Т. Ивашкиным и профессором Е.К. Баранской, во многом совпадают, что не удивительно, поскольку и в Германии, и в России в круг рассматриваемых вопросов включаются наиболее актуальные проблемы гастроэнтерологии. Имеющиеся различия касаются главным образом формы изложения материала.

УДК [616.98:579.835.12](063)

Обсуждение проблемы инфекции *Helicobacter pylori* в докладах 19-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии

А.А. Шептулин, Ю.В. Евсютина

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

Discussion of *Helicobacter pylori* infection issue in reports of the 19-th United European Gastroenterology Week

A.A. Sheptulin, Yu.V. Evsyutina

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

Цель обзора. Провести анализ докладов 19-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии, посвященных проблеме диагностики и ликвидации инфекции *Helicobacter pylori*.

Основные положения. Распространенность *H. pylori* продолжает оставаться высокой во всем мире. В настоящее время наблюдается снижение эффективности стандартной тройной схемы устранения инфекции, связанное с растущей устойчивостью штаммов *H. pylori* к кларитромицину. Преодолению этой резистентности способствуют новые схемы эрадикации: последовательная, «сопутствующая», тройная терапия с левофлоксацином. Выбор конкретной схемы зависит от показателей резистентности к кларитромицину в данном регионе.

Заключение. Повышение эффективности лечения может быть достигнуто с помощью создания новых схем эрадикации.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, повышение эффективности эрадикации.

The aim of review. To analyze reports of the 19-th United European Gastroenterology Week, devoted to diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection.

Original positions. Prevalence of *H. pylori* continues to remain high all over the world. Now decrease of the standard triple mode of eradication of infection efficacy, related to growing clarithromycin resistance of *H. pylori* strains is observed. Overcoming of this resistance is promoted by new modes of eradication: sequential, «concomitant» triple therapy with levofloxacin. The choice of the specific mode depends on level of clarithromycin resistance in this region.

Conclusion. Improvement of treatment efficacy can be achieved by development of new modes of eradication.

Key words: *Helicobacter pylori*, increase of eradication efficacy.

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

Sheptulin Arcady A. — MD, PhD, professor of the chair of internal diseases propedeutics. State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university

Евсютина Юлия Викторовна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

C22 по 26 октября 2011 г. в столице Швеции — Стокгольме проходила 19-я Объединенная европейская неделя гастроэнтерологии (19th UEGW), в рамках которой важное место занимали доклады, посвященные проблеме диагностики и устранения инфекции *Helicobacter pylori*, остающейся одной из наиболее распространенных инфекций в различных странах земного шара.

Так, в докладе L. Lombardo и соавт. (Италия) отмечалось, что среди 38 514 пациентов, обратившихся в Турине в период с 1997 по 2008 г. с жалобами на диспептические расстройства, *H. pylori* была диагностирована в 34,5% случаев (чаще всего в возрастной группе от 40 до 70 лет). Еще более высокой оказалась распространенность инфекции в странах Юго-Восточной Азии. По данным H. Chi (Тайвань, Китай), среди 806 жителей острова Ланьюй она была обнаружена у 72,1% обследованных.

O.C. Aktere и соавт. (Турция) сравнили эффективность различных методов диагностики инфекции — гистологического, микробиологического (получение культуры *H. pylori*), определения антигена *H. pylori* в кале, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и метода флюоресцентной гибридизации *in situ*. При этом частота обнаружения *H. pylori* оказалась следующей: при применении гистологического метода — 64,4%, высеивании микроорганизма — 42,4%, определении антигена *H. pylori* в кале — 48,5%, постановке ПЦР в биопсийном материале — 74,2%, постановке ПЦР в кале — 21,2% и при использовании метода флюоресцентной гибридизации *in situ* — 61,4%. Авторы сделали вывод о высокой эффективности всех применяющихся методов диагностики за исключением постановки ПЦР в кале.

Одной из проблем, связанных с эрадикацией инфекции *H. pylori*, является растущая резистентность к кларитромицину. Так, J.C. Yang и соавт. (Китай) проанализировали эффективность стандартной тройной терапии, включающей *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), амоксициллин и кларитромицин, и частоту резистентности к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу по данным Е-теста в разные периоды времени: 1996–1998, 2002–2004 и 2008–2010 гг. Эффективность стандартной тройной терапии в первом периоде составила 92%, во втором — 89%, а в третьем — 78%. Частота устойчивости к амоксициллину, метронидазолу и кларитромицину составила соответственно в первом периоде 1, 30 и 5%, во втором — 1, 33 и 12%, в третьем — 1,5, 38 и 23%. Полученные результаты свидетельствуют о неуклонном росте в Тайвани в последние 15 лет резистентности к кларитромицину и метронидазолу и, как следствие, о снижении эффективности стандартной тройной терапии.

Вот почему в докладах большое внимание уделялось оценке других схем эрадикации, при-

менявшихся в качестве схем первой линии. Так, J.-M. Liou и соавт. (Китай) в мультицентровом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность терапии, включавшей в себя последовательное применение вначале ИПП и амоксициллина, а затем ИПП, кларитромицина и метронидазола — в общей сложности в течение 10 (5 + 5) дней (П-10) или 14 (7 + 7) дней (П-14) и стандартной тройной терапии, проводившейся в течение 14 дней (Т-14). Эффективность эрадикации, оцененная по методике анализа ITT (intention-to-treat) составила: при использовании схемы П-14 — 90,9%, П-10 — 87,2% и Т-14 — 81,2%, а по методике анализа PP (reg-protocol) — соответственно 92,7, 90,7 и 84,8%. Это позволило авторам сделать заключение о более высокой эффективности последовательной 10- и 14-дневной терапии по сравнению с 14-дневной стандартной тройной терапией.

H.G. Park и соавт. (Южная Корея) также провели рандомизированное сравнительное исследование 10-дневной последовательной терапии и стандартной тройной терапии, применявшимся в качестве схем лечения первой линии. Эффективность эрадикации составила по методике анализа ITT соответственно 77,8 и 62,2%, по методике анализа PP — 87,9 и 76,0%, что свидетельствовало о более высокой результативности 10-дневной последовательной терапии.

Однако не все авторы смогли подтвердить более высокую эффективность последовательной терапии. Так, A. Kadayifci и соавт. (Турция) провели рандомизированное открытое проспективное исследование, включавшее пациентов с неязвенной диспепсией, ассоциированной с *H. pylori*. Больные первой группы (87 человек) получали в первую неделю ИПП и амоксициллин, а в течение второй недели — ИПП, кларитромицин и метронидазол. Пациентам второй группы (92 человека) назначали ту же терапию, но вместо метронидазола применялся тетрациклин. Эффективность эрадикации, оцененная по методике анализа ITT, составила в первой группе 61%, во второй — 72%, а при использовании методики анализа PP — соответственно 70,1 и 78,2%. Полученные результаты послужили доказательством низкой эффективности последовательной терапии, содержащей кларитромицин, и высокой резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в Турции.

C. Lim и соавт. (Южная Корея) сравнивали действие «сопутствующей» (concomitant) терапии, включающей ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол (иначе ее называют квадротерапией без препаратов висмута), и стандартной тройной терапии, причем обе схемы назначались в течение 7 дней. Эффективность «сопутствующей» терапии составила по методике анализа ITT 81,1%, а стандартной тройной терапии — 64,7%. Правда, частота побочных явлений (дискомфорт в эпига-

стрии, изменение вкуса) в первом случае также оказалась выше (соответственно 37,7 и 9,4%).

I. Hung и соавт. (Китай) провели сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование влияния двух схем эрадикации первой линии – квадротерапии с препаратами висмута, проведившейся в течение 5 дней, и стандартной тройной терапии продолжительностью 7 дней. Частота эрадикации по методике анализа ITT составила соответственно 90,3 и 83,5%, а по методике анализа PP – 91,4 и 83,3%. Сделан вывод: 5-дневная квадротерапия с препаратами висмута является более эффективной нежели 7-дневная стандартная тройная терапия.

C. Copas и соавт. (Румыния) изучали результаты применения 10-дневной стандартной тройной терапии и такой же терапии с добавлением пробиотика (*Bifidobacterium longum*) и без него. Эффективность эрадикации, оцененная с помощью методики анализа ITT, составила в первой группе 77%, во второй – 81,2%, а по методике анализа PP – соответственно 72,9 и 87,7%. Таким образом, добавление к стандартной тройной терапии пробиотика дало возможность повысить эффективность эрадикации.

Повсеместно отмечаемый рост резистентности к кларитромицину определил повышенный интерес к применению резервных схем эрадикации. Одной из таких схем явилась схема тройной терапии, в которую вместо кларитромицина включается левофлоксацин.

K. Ozdil и соавт. (Турция) провели сравнительное исследование различных схем эрадикации, применявшимися в качестве терапии первой линии и включавших в себя: ИПП, амоксициллин, кларитромицин и пробиотик (*Saccharomyces boulardii*), назначавшихся в течение 10 дней (1-я группа); ИПП, левофлоксацин и амоксициллин, применявшимися на протяжении 14 дней (2-я группа), а также схему последовательной терапии с назначением в первые 5 дней ИПП и амоксициллина, а в последующие 7 дней – ИПП, левофлоксацина и метронидазола (3-я группа). Эффективность эрадикации, оцененная по методикам анализа PP и ITT, оказалась следующей: в 1-й группе – 77,1 и 72,4%, во 2-й группе – 89,1 и 86,3%, в 3-й – 95,5%. Это указывало на большую эффективность схем эрадикации, содержащих левофлоксацин.

Другим препаратом, использовавшимся в составе резервных схем эрадикации, явился моксифлоксацин. Мета-анализ двух независимых систематических обзоров, включавших 7 рандомизированных контролируемых исследований, проведенный S. Miehlke и соавт. (Германия) с участием 1466 пациентов, показал, что эффективность тройной терапии – как схемы эрадикации первой линии – с применением вместо кларитромицина моксифлоксацина, оцененная по методике анализа ITT, составила 79,3%. Это дало основание сделать

вывод о высокой эффективности данной схемы, хотя каких-либо ее преимуществ по сравнению со стандартной тройной терапией выявлено не было.

Этими же авторами проведен мета-анализ двух независимых систематических обзоров 8 рандомизированных исследований (включавших в общей сложности 918 пациентов), в которых сравнивались показатели моксифлоксацинсодержащей тройной терапии и висмутсодержащей квадротерапии, применявшихся в качестве схем эрадикации второй линии. Авторами сделан вывод о большей эффективности терапии с использованием моксифлоксацина (по методике анализа ITT 76,0%) по сравнению с висмутсодержащей квадротерапией.

J. Bago и соавт. (Хорватия) изучали результаты использования схем второй линии у больных, резистентных к стандартной тройной терапии. Пациенты 1-й группы получали висмутсодержащую квадротерапию в течение 7 дней, больные 2-й группы – тройную терапию, в схему которой вместо кларитромицина включался моксифлоксацин в течение 10 дней. Показатели эрадикации, оцененной по методике анализа ITT, составили соответственно 40 и 73%, по методике анализа PP – 54 и 72%, что свидетельствовало о более высокой эффективности моксифлоксацина.

S. di Caro и соавт. (Великобритания, Италия, США) осуществили мета-анализ 10 рандомизированных исследований, проведенных в европейском и азиатском регионах. Сравнивалась эффективность использования в качестве схем второй линии тройной терапии, содержащей амоксициллин и левофлоксацин, назначавшейся в течение 7 и 10 дней, и 7-дневной стандартной висмутсодержащей квадротерапии. Эффективность 7-дневного курса с левофлоксацином составила 70,6%, при назначении 10-дневного курса – 88,7%, а при применении схемы квадротерапии – 67,4%. При этом эффективность квадротерапии оказалась одинаковой как в европейском, так и в азиатском регионе, тогда как схема, включавшая левофлоксацин, более эффективной была в европейском регионе (соответственно 78,3 и 67,7%).

Однако широкое использование схем с левофлоксацином ведет к росту первичной и вторичной резистентности штаммов *H. pylori* к данному антибиотику. Как отмечалось в докладе J.M. Romaosinho и соавт. (Португалия), частота резистентности инфекции к левофлоксацину в стране достигает 30,7%, что является причиной низкой эффективности тройной схемы с препаратом в этом регионе (51,4%).

В докладе H.C. Lim и соавт. (Южная Корея) были представлены сравнительные результаты изучения действия различных ИПП при их применении в схемах эрадикации. Частота эрадикации *H. pylori* при использовании эзомепразола и рабепразола оказалась более высокой (соответственно 76,0 и 73,2%), чем при применении лансопразола (65,5%).

В ходе Объединенной европейской недели гастроэнтерологии были впервые обнародованы рекомендации международного согласительного совещания «Маастрихт-4», касавшегося оптимизации диагностики и устранения инфекции *H. pylori*.

С докладом об основных показаниях к проведению эрадикации выступил С. O'Morain (Ирландия). Согласно достигнутому консенсусу, помимо показаний, ставших уже классическими (язвенная болезнь, MALT-лимфома желудка), проведение эрадикации в регионах с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* (в России, к сожалению, к таким странам относится) рекомендуется у больных с функциональной диспепсией (в нашей стране эти больные обычно ведутся с диагнозом хронического гастрита при клинических проявлениях болезни).

Установлено, что *H. pylori* повышает риск развития поражений слизистой оболочки желудка при приеме *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП-гастропатии), поэтому пациентам, длительно получающим НПВП, показано проведение эрадикационной терапии.

Как было подчеркнуто в решениях консенсуса «Маастрихт-4», эрадикация *H. pylori* не является причиной развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и не влияет на эффективность ее лечения, хотя при этом было отмечено, что существует отрицательная связь между наличием *H. pylori* и риском формирования аденокарциномы пищевода.

Не была подтверждена связь между инфекцией *H. pylori* и сердечно-сосудистыми заболеваниями, деменцией, мигренем. Применительно к негастроэнтерологическим заболеваниям эрадикацию необходимо проводить только при аутоиммунной тромбоцитопении и идиопатической (т. е. с невыясненной причиной) железодефицитной анемии. Было сделано примечание, что эрадикация *H. pylori* может оказаться эффективной и при В₁₂-дефицитной анемии, однако уровень доказательств был расценен как очень низкий.

Характеризуя положения последнего согласительного совещания, С. O'Morain отметил, что существует положительная корреляция между раком желудка и наличием у больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом атрофии слизистой оболочки фундального отдела желудка и кишечной метаплазии; при этом наиболее высокий риск возникновения злокачественной опухоли обнаруживается на поздних стадиях атрофического гастрита, когда инфекция исчезает. С целью профилактики рака желудка эрадикация *H. pylori* показана больным атрофическим гастритом, родственникам больных раком желудка первой степени родства и пациентам, перенесшим операцию по поводу раннего рака. Лучшие результаты достигаются тогда, когда эрадикационная терапия про-

водится до возникновения выраженной атрофии и метаплазии.

С рекомендациями консенсуса «Маастрихт-4», касающимися диагностики и устранения инфекции *H. pylori*, выступил F. Megraud (Франция). В соответствии с положениями упомянутого согласительного совещания уреазный тест и определение антигена в кале эквивалентны по своей диагностической точности, серологический метод – единственный, на результаты которого не влияют степень обсемененности *H. pylori*, наличие атрофии слизистой оболочки, прием антисекреторных препаратов и антибиотиков. При этом было подчеркнуто, что в клинической практике следует применять адекватные тесты определения антител класса IgG. Если больной получает ИПП, то их прием необходимо прекратить за 2 нед до исследования. Если ИПП нельзя отменить, то для диагностики следует использовать серологические методы. Микробиологический метод (получение культуры *H. pylori*) надо применять у больных, у которых проведение эрадикации оказалось неэффективным.

Существующие сегодня молекулярные методы (ПЦР в режиме реального времени) рекомендовано использовать для выявления резистентности к кларитромицину. Чувствительность к нему определяют: перед назначением стандартной тройной терапии в качестве схемы первой линии в зонах с высокой резистентностью к препаратуре, во всех случаях применения стандартной терапии в качестве схем второй линии и при неэффективности последних. Что касается метронидазола, то для выявления чувствительности к нему в настоящее время нет молекулярных методов, поэтому если после получения культуры *H. pylori* определяется резистентность к антибиотикам, целесообразно включать в их число и метронидазол. При этом если установлена чувствительность к кларитромицину с помощью молекулярных методов, отдельно высевать культуру *H. pylori* для определения резистентности к метронидазолу не следует.

F. Megraud представил перечень схем, рекомендованных для эрадикации. По сравнению с предыдущим консенсусом «Маастрихт-3» он сократился до 5 наименований. В их число вошли: стандартная тройная схема (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) продолжительностью 7–14 дней, последовательная (sequential) терапия (в течение первых 5 дней ИПП + амоксициллин, в последующие 5 дней ИПП + кларитромицин + метронидазол), «сопутствующая» (concomitant) терапия, включающая в себя стандартную тройную схему, назначаемую в течение 10 дней в комбинации с еще одним антибактериальным препаратом (чаще всего метронидазолом), квадротерапия с ИПП, тетрациклином, метронидазолом и препаратами висмута и, наконец, также 10-дневная

терапия с применением ИПП + амоксициллином и левофлоксацином.

Выбор схем для эрадикации *H. pylori* определяется устойчивостью инфекции к кларитромицину. Если в конкретном регионе она не превышает 10%, то в качестве схемы первой линии можно назначать стандартную тройную терапию без предварительного определения резистентности к этому антибиотику. Если показатели устойчивости к нему находятся в пределах 10–50%, то применять схему стандартной тройной терапии можно только после предварительного определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину.

В зонах с высокой резистентностью к кларитромицину в качестве схемы первой линии могут назначаться стандартная тройная терапия, последовательная терапия или квадротерапия с препаратами висмута; в качестве схемы второй линии – квадротерапия с препаратами висмута или тройная терапия с левофлоксацином; схема третьей линии подбирается индивидуально после получения культуры и определения индивидуальной чувствительности инфекции к антибиотикам.

В зонах с низкой резистентностью к кларитромицину в качестве схемы первой линии могут применяться квадротерапия с препаратами висмута, последовательная и «сопутствующая» терапия; в качестве схемы второй линии – тройная терапия с левофлоксацином; схема третьей линии также основывается на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

При наличии аллергии к пенициллину в регионах с низкой резистентностью к кларитромицину и метронидазолу назначается схема ИПП + кларитромицин + метронидазол, в зонах с высокой резистентностью к кларитромицину – квадротерапия с препаратами висмута.

Повышение эффективности лечения (примерно на 5%) достигается за счет увеличения дозы ИПП в схемах эрадикации в 2 раза. Кроме того, к антбактериальным препаратам можно добавить пробиотики как средство адьювантной терапии. Контроль эрадикации следует проводить не ранее чем через 4 нед после ее окончания, используя с этой целью уреазный дыхательный тест или определение антигена в кале.

Таким образом, анализ представленных докладов позволяет сделать следующие выводы.

1. Эффективность стандартной тройной терапии продолжает в последние годы снижаться вследствие роста резистентности к кларитромицину и метронидазолу, особенно в развитых странах,

2. Выбор той или иной схемы эрадикации определяется частотой устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в данном регионе.

3. Преодоление резистентности к кларитромицину и повышение эффективности эрадикации могут быть достигнуты с помощью новых схем терапии – последовательной, «сопутствующей», тройной терапии с левофлоксацином, а также путем увеличения продолжительности лечения с 7 до 10–14 дней, повышения дозы ИПП в эрадикационных схемах, добавления пробиотиков.