

# Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,  
Hepatology, Coloproctology



Клеточная трансплантация при хирургическом лечении  
семейного аденоматоза толстой кишки. Пояснения на С. 53–58

**Лекции и обзоры***А.А. Шептулин*

Современные возможности применения домперидона при лечении гастроэнтерологических заболеваний ..... 4

**Оригинальные исследования***Е.К. Мاستыкова, М.Р. Конорев, М.Е. Матвеевко*

Прогноз развития эрозий при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагельной рефлюксной болезнью ..... 9

**Гепатология***И.А. Куркина, О.С. Волкова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин*

Геморрагический синдром при циррозе печени ..... 14

*С.Н. Бацких*

Два пути к одной цели: новые стратегии противовирусной терапии хронического гепатита С ..... 22

*В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, П.О. Богомоллов, И.Г. Никитин,**А.О. Буеверов, А.В. Лапшин*

Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С ..... 27

*А.А. Копышева, Е.А. Сагинова, С.В. Моисеев,**Т.Н. Краснова, Д.Т. Абдурахманов*

Диастолическая дисфункция миокарда и изменение интервала Q–T при хроническом гепатите С ..... 38

**Новости колопроктологии***В.И. Чиссов, Н.С. Сергеева, Е.В. Зенкина, Н.В. Маршуткина*

Эволюция копро-тестов в активном выявлении колоректального рака ..... 44

*Ю.А. Шельгин, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев,**Л.Л. Капуллер, Г.Т. Сухих*

Семейный аденоматоз толстой кишки: хирургическое лечение с применением клеточной трансплантации ..... 53

**Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов***В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина*Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* при приеме нестероидных противовоспалительных средств ..... 59**Методические рекомендации**

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации

по лечению болезни Крона у взрослых (проект) ..... 66

**Информация**

Резюме диссертаций: информация из ВАК России ..... 83

Перечень статей, опубликованных в 2012 г. .... 87

Список авторов ..... 90

Правила для авторов ..... 92

**The lectures and reviews**

<i>A.A. Sheptulin</i> Modern options of application of domperidone in gastroenterology.....	4
---	---

**Original investigations**

<i>Ye.K. Mastykova, M.R. Konorev, M.E. Matveyenko</i> Prognosis of erosions development at gastric metaplasia of esophageal mucosa in patients with gastroesophageal reflux disease .....	9
---	---

**Hepatology**

<i>I.A. Kurkina, O.S. Volkova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin</i> Hemorrhagic syndrome at liver cirrhosis .....	14
<i>S.N. Batskikh</i> Two ways to one goal: new strategy of antiviral therapy for chronic hepatitis C.....	22
<i>V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, P.O. Bogomolov, I.G. Nikitin, A.O. Buyeverov, A.V. Lapshin</i> Results of the ORION open comparative randomized trial: evaluation of efficacy of the Russian drugs Altevir and Phosphogliv in combined treatment of chronic hepatitis C .....	27
<i>A.A. Konyshcheva, Ye.A. Saginova, S.V. Moiseyev, T.N. Krasnova, D.T. Abdurakhmanov</i> Diastolic dysfunction of myocardium and change of Q–T interval at chronic hepatitis C.....	38

**News of coloproctology**

<i>V.I. Chissov, N.S. Sergeyeva, Ye.V. Zenkina, N.V. Marshutina</i> Evolution of copro-tests in active detection of colorectal cancer .....	44
<i>Yu.A. Shelygin, A.M. Kuzminov, D.V. Vyshegorodtsev, L.L. Kapuller, G.T. Sukhikh</i> Familial adenomatosis coli: surgical treatment with cellular transplantation.....	53

**National college of gastroenterologists, hepatologists**

<i>V.T. Ivashkin, T.L. Lapina</i> <i>H. pylori</i> eradication therapy for patents receiving nonsteroid antiinflammatory drugs.....	59
---	----

**Guidelines**

The Russian Gastroenterological Association guidelines for Crohn's disease treatment in adults (the draft).....	66
--	----

**Information**

Thesis abstracts: information from the Higher attestation comission.....	83
The list of articles published in 2012 .....	87
The list of authors .....	90
Rules for authors .....	92

**Учредитель:**

Российская  
гастроэнтерологическая  
ассоциация

**Издатель:**

ООО «ГАСТРО»

**Периодичность издания:**

1 раз в 2 месяца

**Тираж:** 3000 экз.

**Подписной индекс:** 73538

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

**Информация о журнале**

находится в Интернете  
на сайтах  
www.gastro-j.ru,  
www.m-vesti.ru

**Адрес:**

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

**Эл. почта:**

editorial@gastro-j.ru

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

Перепечатка материалов  
только с разрешения  
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-  
ность рекламных публикаций  
несут рекламодатели

© Российский журнал  
гастроэнтерологии,  
гепатологии,  
колопроктологии

Состав редакционной коллегии  
и редакционного совета журнала

**Главный редактор**

В.Т.Ивашкин

**Исполнительный директор проекта**

Г.Г.Пискунов

**Ответственный секретарь**

Т.Л.Лапина

(Эл. почта: editorial@gastro-j.ru)

**Редакционная коллегия**

Е.К.Баранская

А.О.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.Черныкевич

А.А.Шептулин

(зам. главного редактора)

О.С.Шифрин

**Редакционный совет**

С.А.Алексеевко

О.Я.Бабак

Э.И.Белобородова

Э.Г.Григорян

А.Р.Златкина

Г.Ф.Коротько

С.А.Курилович

В.А.Максимов

С.Н.Маммаев

Ю.Х.Мараховский

Г.А.Минасян

О.Н.Минушкин

И.А.Морозов

Ю.Г.Мухина

А.И.Пальцев

Л.К.Пархоменко

В.Д.Пасечников

С.Д.Подымова

Г.В.Римарчук

В.И.Симоненков

А.В.Ткачев

Е.Д.Федоров

И.Л.Халиф

Г.В.Цодиков

А.В.Шапошников

Хабаровск

Харьков

Томск

Ереван

Москва

Краснодар

Новосибирск

Москва

Махачкала

Минск

Ереван

Москва

Москва

Москва

Новосибирск

Харьков

Ставрополь

Москва

Москва

Санкт-Петербург

Ростов-на-Дону

Москва

Москва

Москва

Ростов-на-Дону

**Editor-in-chief**

V.T.Ivashkin

**Production Manager**

G.G.Piskunov

**Editorial Manager**

T.L.Lapina

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

**Editorial board**

Ye.K.Baranskaya

A.O.Buyeverov

S.A.Bulgakov

P.S.Vetshev

O.M.Drapkina

A.V.Kalinin

(deputy editor-in-chief)

A.V. Kononov

Z.A.Lemeshko

A.F.Loginov

I.V.Mayev

M.V.Mayevskaya

(deputy editor-in-chief)

I.G.Nikitin

A.V.Okhlobystin

Yu.M.Pantsyrev

S.I.Rapoport

A.P.Seryakov

Yu.V.Tel'nykh

A.S.Trukhmanov

(deputy editor-in-chief)

P.V.Tzar'kov

S.A.Chernyakevich

A.A.Sheptulin

(deputy editor-in-chief)

O.S.Shifrin

**Editorial council**

S.A.Alexeyenko

O.Ya.Babak

E.I.Byeloborodova

E.G.Grigoryan

A.R.Zlatkina

G.F.Korot'ko

S.A.Kurilovich

V.A.Maximov

S.N.Mamayev

Yu.Kh.Marakhovsky

G.A.Minasyan

O.N.Minushkin

I.A.Morozov

Yu.G.Mukhina

A.I.Pal'tsev

L.K.Parkhomenko

V.D.Pasychnikov

S.D.Podymova

G.V.Rimarchuk

V.I.Simonenkov

A.V.Tkachev

Ye.D.Fedorov

I.L.Khalif

G.V.Tsodikov

A.V.Shaposhnikov

Khabarovsk

Kharkov

Tomsk

Yerevan

Moscow

Krasnodar

Novosibirsk

Moscow

Machachkala

Minsk

Yerevan

Moscow

Moscow

Moscow

Novosibirsk

Kharkov

Stavropol

Moscow

Moscow

Saint-Petersburg

Rostov-on-Don

Moscow

Moscow

Moscow

Rostov-on-Don

УДК 616.33/34-085

# Современные возможности применения домперидона при лечении гастроэнтерологических заболеваний

А.А. Шептулин

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

## Modern options of application of domperidone in gastroenterology

A.A. Sheptulin

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

**Цель обзора.** Провести анализ публикаций, посвященных применению прокинетики *домперидона* (Д) при лечении различных гастроэнтерологических заболеваний.

**Основные положения.** Данные литературы показывают, что антагонист допаминовых рецепторов Д является эффективным препаратом для лечения таких заболеваний, как функциональная диспепсия, диабетический и идиопатический гастропарез, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (в составе комбинированной терапии), а также для устранения тошноты и рвоты, вызванных приемом цитотоксичных препаратов. Побочные эффекты при использовании Д обусловлены возможностью гиперпролактинемии, которая редко имеет клиническое значение.

**Заключение.** Домперидон может с успехом применяться для лечения гастроэнтерологических заболеваний, сопровождающихся первичными или вторичными нарушениями моторики желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, прокинетики, домперидон.

**The aim of review.** To carry out analysis of the publications devoted to application of prokinetic drug *domperidone* (D) at various gastroenterological diseases.

**Key points.** Literature data demonstrate, that dopamine receptor antagonist D is effective drug for treatment of such diseases, as functional dyspepsia, diabetic and idiopathic gastroparesis, gastroesophageal reflux disease (within combined treatment modes), and for relief of nausea and vomiting, caused by cytotoxic agents as well. Side effects at application of D are determined by risk of hyperprolactinemia, which rarely clinically relevant.

**Conclusion.** Domperidone can be successfully applied for treatment of gastroenterological diseases accompanying primary or secondary disorders of stomach and duodenum motility.

**Key words:** disorders of motility of the stomach and duodenum, prokinetics, domperidone.

**Шептулин Аркадий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. 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 Arkady A.** — MD, PhD, professor of 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

В последние годы большое внимание привлекает класс лекарственных препаратов, оказывающих стимулирующее действие на моторику верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и получивших название прокинетики. Это связано с широкой распространенностью заболеваний, при которых важную патогенетическую роль играет ослабление тонуса и перистальтики пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. В зависимости от того, на каком этапе проявляют себя данные нарушения, выделяют заболевания с первичным расстройством моторики пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, идиопатический гастропарез) и вторичными расстройствами двигательной функции верхних отделов ЖКТ (например, диабетический гастропарез, болезни оперированного желудка и др.).

Стимулирующее действие на моторику ЖКТ могут оказывать лекарственные препараты различных фармакологических групп: агонисты холинэргических рецепторов (карбахолин, бетанехол, физостигмин), агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов (цизаприд, тегасерод), агонисты мотилинорепторов (эритромицин), антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и пр.

Между тем в реальной гастроэнтерологической практике *карбахолин* и *физостигмин* не применяются вследствие выраженных побочных эффектов. Агонист мотилинорепторов *эритромицин* назначается иногда в течение короткого курса (до 5–7 дней) для лечения острого гастропареза. Более длительное применение этого препарата не рекомендуется из-за риска развития осложнений, связанных с продолжительным приемом антибиотиков. В настоящее время изучается эффективность в лечении нарушений моторики желудка препаратов, также являющихся по своему механизму действия агонистами мотилинорепторов (*алемцинал*, *митемцинал*, *атилмотин* и др.), но лишенных антибактериальной активности. Однако первые результаты свидетельствуют о том, что и прокинетики свойства перечисленных лекарственных средств оказываются существенно менее выраженными, чем у эритромицина [8].

Мотилиноподобный пептид *грелин* (агонист грелиновых рецепторов) проявил себя как хороший прокинетик, усиливающий тонус желудка и улучшающий его опорожнение. Но при этом установлено, что он обладает серьезными побочными эффектами: проникает через гематоэнцефалический барьер и увеличивает выработку гормона роста, приводит к развитию ожирения и повышает риск возникновения акромегалии [8].

Первоначально хорошо зарекомендовавшие себя агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов *цизаприд* и *тегасерод* были отозваны в большинстве стран с

фармацевтического рынка из-за опасности возникновения при их приеме серьезных кардиологических осложнений (в первом случае — удлинение интервала Q–T, во втором — повышение относительного риска острых сердечно-сосудистых нарушений). Еще один потенциальный прокинетик — агонист рецепторов холецистокинина *локсиглурид* до сих пор находится на стадии клинических исследований.

Таким образом, сегодня в качестве прокинетики реально применяются лишь антагонисты допаминовых рецепторов — *метоклопрамид*, *домперидон* (Д) и новый прокинетический препарат с комбинированным механизмом действия — *итоприда гидрохлорид* [1]. При этом домперидон (мотилиум) относится к числу наиболее часто назначаемых прокинетических средств.

Д является известным препаратом, получившим распространение в 58 странах. Опыт его применения нашел отражение в различных оригинальных статьях и обзорах, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе [4, 5]. Возобновление интереса к этому препарату в последние годы обусловлено тем, что он, наконец, был разрешен авторитетной американской организацией по контролю за лекарственными средствами и продуктами питания (Food and Drug Administration — FDA) к применению в США для лечения гастроэнтерологических заболеваний, резистентных к другим медикаментам [13]. Это делает целесообразным еще раз рассмотреть особенности фармакокинетики и фармакодинамики Д, спектр показаний для его назначения, побочные проявления.

**Фармакокинетика и фармакодинамика.** Молекулярная масса Д составляет 425,9. При пероральном приеме его биодоступность оказывается достаточно низкой (13–17%), что объясняется выраженностью эффекта первого прохождения через печень. Максимальная концентрация в крови достигается через 30–60 мин. В крови Д связывается с белками плазмы и быстро метаболизируется в печени, выделяясь затем в виде неактивных метаболитов с мочой (32%) и калом (66%). Период его полувыведения составляет у здоровых лиц около 7,5 ч и может удлиняться у больных со сниженной функцией почек.

Преимуществом Д по сравнению с метоклопрамидом является то, что он не проникает через гематоэнцефалический барьер [3] и соответственно не оказывает влияния на центральную нервную систему [13]. Фармакологические эффекты обоих препаратов связаны с блокадой допаминовых рецепторов. При этом если метоклопрамид обладает как центральным, так и периферическим антидопаминэргическим действием, то Д влияет преимущественно на допаминовые рецепторы, расположенные в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Д повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливает сократительную способность желудка и препятствует его релаксации, ускоряет эвакуацию желудочного содержимого, улучшает антродуоденальную координацию. Несмотря на отсутствие влияния на центральную нервную систему, Д оказывает противорвотный эффект за счет действия на хеморецепторы триггерной зоны, расположенной в четвертом желудочке вне пределов гематоэнцефалического барьера.

#### **Эффективность клинического применения.**

Наибольшее число исследований было посвящено применению Д при лечении *функциональной диспепсии* (ФД) — заболевания функциональной природы, проявляющегося четырьмя основными диспепсическими симптомами: болями или ощущением жжения в эпигастрии, чувством переполнения в подложечной области после еды, ранним насыщением [16]. В нашей стране такие больные до сих пор часто расцениваются как больные хроническим гастритом, протекающим с клиническими проявлениями [2].

Учитывая важную роль в патогенезе ФД таких нарушений моторики желудка, как расстройства аккомодации в ответ на прием пищи, нарушения ритма перистальтики, ослабление моторики антрального отдела с нарушением эвакуаторной функции, расстройства антродуоденальной координации, прокинетика, наряду с *ингибиторами протонной помпы* (ИПП), являются основным классом лекарственных препаратов, использующихся при лечении данного заболевания.

Мета-анализ, обобщивший результаты 14 исследований, включавших 1053 больных ФД, позволил сделать заключение, что эффективность прокинетиков значительно превышала таковую при назначении плацебо (соответственно 61 и 41%). При этом показатель NNT (number needed to treat — число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента исчезли жалобы) при использовании прокинетиков оказался равным 4 [11]. Последний мета-анализ, охвативший 1844 больных, принимавших прокинетика, и 1591 больного, получавшего плацебо, доказал положительное влияние курсового приема прокинетиков на частоту и выраженность симптомов диспепсии [7].

Были опубликованы материалы 8 плацебоконтролируемых исследований, свидетельствовавших о более высокой эффективности Д в лечении больных ФД по сравнению с плацебо [13], и одной работы об одинаковом влиянии Д и итоприда гидрохлорида [14]. Оценка 4 исследований (качество которых позволяло взять их для проведения мета-анализа), включавших 211 пациентов с ФД, подтвердила более высокую эффективность Д по сравнению с плацебо [17]. Недавно была опубликована работа, в которой отмечена способность Д устранять симптомы диспепсии, возникавшие в

ночное время в результате дуоденогастрального рефлюкса желчи [15].

Принимая во внимание хроническое течение ФД, одной из нерешенных проблем остается возможность длительного применения прокинетиков (в том числе Д) [13].

Исследования, посвященные изучению эффективности использования Д при *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), проводились еще в эру до широкого применения ингибиторов протонной помпы, которые в дальнейшем заняли основное место в терапии данного заболевания, вытеснив прокинетика и блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина.

В последние годы, когда была выявлена резистентность значительного числа больных ГЭРБ к ИПП, вопрос о возможности назначения прокинетиков вновь стал актуальным, «поскольку ГЭРБ — это заболевание с первичным нарушением моторики и прокинетика могли бы быть идеальными препаратами для ее лечения» [19]. Предпосылками к применению этих препаратов (в частности, Д) служит замедление опорожнения желудка, которое часто обнаруживается при ГЭРБ [13]. В настоящее время многие алгоритмы лечения ГЭРБ предполагают включение в них — в качестве средства дополнительной терапии (add-on medication) — прокинетиков, способных улучшить результаты терапии таких пациентов [9].

Как известно, прокинетика занимают важное место в лечении *гастропареза* — состояния, в основе которого лежит нарушение эвакуаторной функции желудка, сопровождающееся чувством переполнения в подложечной области, тошнотой, повторными эпизодами рвоты. В клинической практике чаще всего встречаются диабетический гастропарез, возникающий в результате поражения нервных окончаний стенки желудка (диабетической нейропатии), идиопатический гастропарез, наблюдающийся преимущественно у женщин молодого возраста и обусловленный нередко психопатологическими факторами (например, скрыто протекающей депрессией), а также гастропарез, возникающий после операций на желудке (в частности, после ваготомии).

Препаратом первой линии для лечения гастропареза длительное время считался метоклопрамид. Однако его длительное применение ограничивается высокой (до 40%) частотой центральных побочных эффектов, включающих в себя головную боль, головокружение, сонливость, двигательное беспокойство, депрессию, экстрапирамидные реакции, а также гормональные нарушения (гиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия и др.) [8].

В литературе опубликованы данные нескольких плацебоконтролируемых исследований, которые свидетельствуют об эффективности приема Д в высоких дозах (80–120 мг/сут) и в течение

длительного времени (до 6 мес): уменьшалась выраженность клинических симптомов диабетического гастропареза, улучшалось качество жизни больных [13]. Важно при этом, что при одинаковой эффективности Д и метоклопрамида частота побочных эффектов со стороны центральной нервной системы при использовании Д была существенно ниже, чем при терапии метоклопрамидом [12]. Кроме того, как показали проведенные исследования, длительное (в среднем около 14 мес) применение Д у больных с диабетической гастропатией сопровождалось улучшением течения сахарного диабета и уменьшением потребности в инсулине [6].

Известный специалист по изучению нарушений моторики желудка R.W. McCallum представил результаты продолжительного (в среднем около 20 мес) приема Д в высоких дозах (до 120 мг/сут) при лечении больных с тяжелым идиопатическим гастропарезом с оценкой эффективности препарата и выраженности его пролактинстимулирующего действия. В ходе терапии пациенты прибавили в весе (в среднем 7 кг), сократилось число госпитализаций каждого больного (в среднем с 5 до 1). Что касается максимального повышения уровня пролактина в крови на фоне столь длительного применения Д, то при верхней границе нормы в 40 нг/мл и минимальном содержании, необходимом для появления галактореи, 120 нг/мл он составил 50 нг/мл. Это позволило авторам сделать вывод не только о высокой эффективности Д в лечении идиопатического гастропареза, но и о безопасности его длительного применения в высоких дозах (цит. по [4]).

Использование Д эффективно для устранения *тошноты* и *рвоты*, возникающих у больных *после операции*, а также *при приеме цитотоксических лекарственных препаратов*. В открытых неконтролируемых исследованиях была отмечена, кроме того, эффективность Д для ликвидации тошноты и рвоты у больных с дисменореей, черепно-мозговыми травмами, мигренью, у пациентов, находящихся на гемодиализе, у лиц, получающих лучевую терапию и противопаркинсонические препараты. Д может оказаться полезным и в педиатрической практике при устранении указанных симптомов у детей, страдающих нарушениями моторики верхних отделов ЖКТ (в частности, ГЭРБ), гастроэнтеритом, инфекционным гепатитом и получающих цитотоксические препараты [13].

Говоря об оптимальных дозах Д и длительности его применения при наличии гастропареза, тошноты и рвоты, следует иметь в виду, что назначаемые практикующими врачами разовые и суточные дозы (соответственно 10 и 30 мг) нередко оказываются недостаточными. Обычная доза, с которой рекомендуется начинать лечение, должна составлять 20 мг 3 раза в день за 15–30 мин

до еды и перед сном. При отсутствии эффекта в течение 2–4 нед эта доза может быть увеличена до 30 мг 4 раза в сутки. Детям препарат назначается в виде суспензии (0,3 мг/мл 3 раза в день перед едой и на ночь). При сниженной концентрации способности почек кратности приема Д, с учетом увеличения периода его полувыведения, уменьшается до 1–2 раз в сутки [13].

**Безопасность применения и побочные эффекты.** Д является достаточно безопасным препаратом и обычно хорошо переносится. В экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, противорвотное действие Д проявлялось в дозе 7 мкг/кг массы тела, а центральный седативный эффект – в дозе 2260 мкг/кг массы тела (т. е. в 323 раза большей). Такое соотношение между терапевтическими и потенциально токсическими дозами свидетельствует о хорошем профиле безопасности препарата. Этого нельзя было сказать о метоклопрамиде и клебоприде, у которых указанное соотношение составило соответственно 4,5 и 3,9 [10].

Нарушения сердечного ритма описаны при внутривенном введении Д. Эта лекарственная форма для клинического применения, как известно, не выпускается. Поскольку потенциально Д все же способен удлинять интервал  $Q-T$  (особенно при сопутствующей гипокалиемии), то перед началом лечения рекомендуется проводить регистрацию ЭКГ и определять уровень калия в сыворотке крови. Продолжительность  $Q-T > 450$  мс служит противопоказанием для назначения препарата [18].

В отличие от метоклопрамида Д не вызывает побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (в первую очередь, экстрапиримидных расстройств). К наиболее частым побочным реакциям Д, возникающим у 1,8–7% больных, относятся головная боль, утомляемость, сухость во рту, диарея. Как и все антагонисты допаминовых рецепторов, Д может повышать содержание пролактина в крови, что, однако, редко имеет клиническое значение (развитие галактореи, нарушений менструального цикла, гинекомастии) и, как правило, не служит причиной отмены препарата [13].

## Заключение

Домперидон является современным прокинетикум, оказывающим эффективное действие при различных заболеваниях, протекающих с ослаблением моторики пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки и проявляющихся тошнотой, рвотой – при лечении ФД (хронического гастрита с симптомами диспепсии), идиопатического и диабетического гастропареза, ГЭРБ (в составе комбинированной терапии), устранении тошноты и рвоты другого происхождения.



## Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.* Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка: Пособие для врачей. — М., 2003. — С. 1–30.
1. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A.* Guidelines on investigation and treatment of patients with disorders of motor function of the stomach: Manual for practitioners. — М., 2003. — P. 1–30.
2. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А.* Функциональная диспепсия. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 112 с.
2. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis V.A.* Functional dyspepsia. — М.: MEDpress-inform, 2011. — 112 p.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. — 2-е изд. — М.: Литтерра, 2011. — С. 49–58.
3. A rational pharmacotherapy of diseases of digestive organs / ed.: *V.T. Ivashkin*. — 2 изд. — М.: Litterra, 2011. — P. 49–58.
4. *Шептулин А.А.* Прокинети́ческий препарат мотилиум: фармакологические свойства и возможности клинического применения // *Клин. мед.* — 1997. — № 11. — С. 48–50.
4. *Sheptulin A.A.* Prokinetic drug motilium: pharmacological properties and options for clinical application // *Klin. med.* — 1997. — N 11. — P. 48–50.
5. *Brogden R., Carmine A., Heel R.* et al. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as antiemetic // *Drugs*. — 1982. — Vol. 24. — P. 360–400.
6. *Daboul I., Taleb N., Alkhesheh M., Abell T.L.* Domperidone decreases the average daily insulin requirement in patients with diabetic gastropathy // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2000. — Vol. 12. — P. 480.
7. *Hiyama T., Yoshihara M., Matsuo K.* et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 304–310.
8. *Karamanolis G., Tack J.* Promotility medications — now and in the future // *Dig. Dis.* — 2006. — Vol. 24. — P. 297–307.
9. *Malfertheiner P.* Gastroesophageale Refluxkrankheit // *Falk Gastro-Kolleg.* — 2009. — N 2. — S. 21–41.
10. *Michiels M., Hendriks R., Heykants J.* On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. II. Tissue distribution, placental and milk transfer of domperidone in the Wistar rat // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 1981. — Vol. 6. — P. 37–48.
11. *Moayyedi P., Soo S., Deeks J.* et al. Systemic review: Antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1215–1227.
12. *Paterson D., Abell T., Rothstein R.* et al. Comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 1230–1234.
13. *Reddymasu S.C., Soykan I., McCallum W.* Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. Clinical reviews // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 2036–2045.
14. *Sawant P., Das H.S., Desai N.* et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia // *J. Assoc. Physicians India.* — 2004. — Vol. 52. — P. 626–628.
15. *Sheng-Liang Chen, Jie-Ru J., Ping Hu.* Effect of domperidone therapy on nocturnal dyspeptic symptoms of functional dyspepsia patients // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 613–617.
16. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M.* et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.
17. *Veldhuyzen van Zanten S.J., Jones M.J., Verlinden M., Talley N.J.* Efficacy of cisapride and domperidone in functional dyspepsia: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 689–696.
18. *Wolbrette D.L.* Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 39–44.
19. *Wolfe M.M., Lowe R.C.* Investing in the future of GERD // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 204–208.

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-06

# Прогноз развития эрозий при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагельной рефлюксной болезнью

Е.К. Мاستыкова, М.Р. Конорев, М.Е. Матвеевко

*Витебский государственный медицинский университет*

## Prognosis of erosions development at gastric metaplasia of esophageal mucosa in patients with gastroesophageal reflux disease

Ye.K. Mastykova, M.R. Konorev, M.E. Matveyenko

*Vitebsk State medical university*

**Цель исследования.** Определить прогностическое значение диагностики желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода в формировании эрозий у пациентов с *гастроэзофагальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ).

**Материал и методы.** В проспективное сравнительное исследование было включено 100 пациентов с ГЭРБ: мужчин – 57 (57%), женщин – 43 (43%), средний возраст  $50,2 \pm 18,1$  года. Длительность наблюдения составила от 3 до 10 лет. Пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки нижней трети пищевода. Анализ частоты появления эрозий проводили с заполнением таблицы  $2 \times 2$  (для обработки использовался критерий  $\chi^2$ ).

**Результаты.** Установлена высокая диагностическая значимость наличия желудочной метаплазии слизистой пищевода для прогноза появления эрозий у пациентов с ГЭРБ: чувствительность – 80,7%

**Aim of investigation.** To determine prognostic value of diagnostics of gastric metaplasia of esophageal mucosa in development of erosions in patients with *gastroesophageal reflux disease* (GERD).

**Material and methods.** Overall 100 patients with GERD have been enrolled in prospective comparative study: men – 57 (57%), women – 43 (43%), mean age was  $50,2 \pm 18,1$  years. Duration of follow-up was 3 to 10 years. Patients underwent esophagogastroduodenoscopy with guided biopsy of mucosa of the lower third of esophagus. Analysis of erosions frequency was carried out by  $2 \times 2$  table (for  $\chi^2$  criterion analysis).

**Results.** The high diagnostic value of presence of gastric metaplasia of esophageal mucosa for prognosis of erosions in patients with GERD was revealed: sensitivity – was 80,7% (95% CI: 69,8–91,6%); specificity – 83,3% (95% CI: 72,6–94,0%); rate of correct prognoses – 82% (95% CI: 74,4–89,6%); relative risk of prognosticated outcome – 4,2; relative risk of different

**Мастыкова Евгения Константиновна** – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. Контактная информация: shelest@tut.by; 210023, Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

**Mastykova Evgeniya K.** – post-graduate student of the chair of general and clinical pharmacology with Faculty course of professional skills upgrading and staff retraining, Vitebsk State medical university. Contact information: shelest@tut.by; 210023, Byelorussia, Vitebsk, Frunze prospect, 27

**Конорев Марат Русланович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. Контактная информация: mKonorev@yandex.ru; 210023, Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

**Konorev Marat R.** – MD, PhD, professor, head of the chair of general and clinical pharmacology with Faculty course of professional skills upgrading and staff retraining, Vitebsk State medical university. Contact information: mKonorev@yandex.ru; 210023, Byelorussia, Vitebsk, Frunze prospect, 27

**Матвеевко Майя Ефимовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Витебского государственного медицинского университета. Контактная информация: 210023, Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

**Matveyenko Maya E.** – MD, lecturer of the chair of pathological anatomy, Vitebsk State medical university. Contact information: 210023, Byelorussia, Vitebsk, Frunze prospect, 27

(95% ДИ: 69,8–91,6%); специфичность – 83,3% (95% ДИ: 72,6–94,0%); доля правильных прогнозов – 82% (95% ДИ: 74,4–89,6%); относительный риск прогнозируемого исхода – 4,2; относительный риск иного исхода – 0,2 (95% ДИ: 0,1–0,39%); отношение шансов – 4,5 (95% ДИ: 1,6–12,7%).

**Выводы.** Впервые установлена достоверная ( $p < 0,001$ ) ценность диагностики желудочной метаплазии у пациентов с ГЭРБ для прогноза развития эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 3–10 лет.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагит, эрозии, метаплазия.

**Г**астроэзофагальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) по праву называют болезнью XXI века. Это связано с тем, что ГЭРБ является одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Согласно Монреальскому соглашению (2006), ГЭРБ – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений [17].

В Западной Европе и Северной Америке основные симптомы ГЭРБ (изжога и/или регургитация) еженедельно встречаются у 10–20% населения [6, 17]. По данным популяционного исследования МЭГРЕ, проведенного в России, распространенность ГЭРБ составила 13,3% [2]. В странах Азии и Ближнего Востока (Китай, Корея, Израиль) этот показатель ниже – 2,3–6,2% [5, 8, 9, 18]. Однако крупное популяционное исследование, проведенное в Японии, продемонстрировало, что частота встречаемости ГЭРБ в этой стране составляет 20% [20].

Кроме того, повышенный интерес к проблеме ГЭРБ связан с возможностью развития эрозивного эзофагита (в 30–35% случаев) и различных осложнений – пептическая язва и стриктура пищевода, *пищевод Баррета* (ПБ), *аденокарцинома пищевода* (АКП) [1, 15, 17].

В 1950 г. английский хирург Норманн Баррет впервые описал цилиндрический эпителий желудочного типа, окружающий язву дистального отдела пищевода [3]. Сам Баррет был убежден, что заболевание, описание которого он публикует, является сочетанием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с транслокацией проксимального отдела желудка в средостение в виде трубки («тубулированный желудок») с укорочением и изъязвлением дистальной трети пищевода.

Лишь спустя 3 года Аллисон и Джонстон показали: представленный Н. Барретом тубулированный желудок на самом деле был пищевод с цилиндроклеточной метаплазией эпителия и образованием пептических язв («язвы Баррета» – «Barrett ulcers»). Сам Баррет признал эту концепцию лишь в 1957 г.

outcome – 0,2 (95% CI: 0,1–0,39%); odds ratio – 4,5 (95% CI: 1,6–12,7%).

**Conclusions.** For the first time significant value of gastric metaplasia diagnostics in patients with GERD ( $p < 0,001$ ) for the prognosis of erosions of mucosa of the esophagus within 3–10 years it was found.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, esophagitis, erosions, metaplasia.

В настоящее время наличие ПБ предполагается эндоскопически – во время проведения *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС), когда имеет место подъем цилиндрического эпителия в пищевод выше зоны *кардиоэзофагеального перехода* (КЭП). Ориентиром КЭП большинство исследователей считают проксимальный край желудочных складок [15].

При проведении морфологического исследования биоптатов метаплазированного эпителия *слизистой оболочки пищевода* (СОП) может быть обнаружен эпителий трех типов – кардиальный (содержащий слизеобразующие клетки), фундальный (кроме слизеобразующих содержит также париетальные и главные клетки) и кишечный (специализированная кишечная метаплазия, содержащая бокаловидные клетки). Установлено, что кишечный тип метаплазии связан с повышенным риском возникновения АКП (в 30–40 раз выше, чем в общей популяции). Именно поэтому многими исследователями рекомендуется под термином «пищевод Баррета» подразумевать только кишечную метаплазию СОП [13, 15].

Однако имеются данные, что наличие в пищеводе эпителия кардиального типа является патологическим состоянием, которое может быть связано с длительно существующей ГЭРБ [4, 14].

Гистохимические и генетические исследования эпителия кардиального типа обнаружили молекулярные дефекты, похожие на те, которые встречаются при специализированной кишечной метаплазии и могут предрасполагать к развитию рака пищевода [12, 14]. Недавно проведенное клиническое исследование с участием 141 пациента, которые подверглись эндоскопической резекции слизистой пищевода по поводу АКП, в 71% случаев выявило эпителий кардиального типа, расположенный рядом с опухолью, а у 57% больных в образце резецированной ткани кишечная метаплазия не была обнаружена [16].

Известно, что хроническое воспаление может способствовать развитию рака. Предрасполагают к этому язвенный колит и хронический панкреатит. A. Lassen и соавт. сообщили, что среди пациентов

с эрозивным эзофагитом риск развития АКП в 5 раз выше, и большинство таких новообразований возникли на фоне ПБ [10]. В некоторых исследованиях отмечается также связь степени тяжести эрозивного эзофагита и частоты возникновения АКП [19, 21].

P. Sharma в своей работе указывает, что ПБ может оказывать негативное влияние на заживление эрозивного эзофагита при наличии ГЭРБ [13]. Автором подчеркивается также необходимость изучения клинического значения сосуществования эрозивного эзофагита и ПБ.

Так как наше исследование включало пациентов только с *желудочной метаплазией* (ЖМ) слизистой пищевода, для избегания неправильной интерпретации результатов нами не используется термин «пищевод Баррета».

**Цель исследования.** Определить прогностическое значение желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода в формировании эрозий у пациентов с ГЭРБ.

### Материал и методы исследования

Проведено проспективное сравнительное исследование. Отбор пациентов осуществляли рандомизированным методом из 574 пациентов с ГЭРБ при отсутствии эрозий пищевода по данным анамнеза, эндоскопического и морфологического исследований. Длительность наблюдения составила от 3 до 10 лет.

Диагноз ГЭРБ устанавливали в соответствии с рекомендациями Монреальского консенсуса (2006 г.) – легкие симптомы изжоги и/или регургитации, беспокоящие пациента 2 и более дня в неделю, а также симптомы средней степени тяжести и тяжелые, возникающие чаще 1 дня в неделю. Под «изжогой» подразумевалось наличие чувства жжения различной интенсивности за грудиной (в нижней трети пищевода) и/или в эпигастральной области [1]. Под термином «регрургитация» понималось попадание содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки [17].

О появлении эрозий судили на основании данных эндоскопического исследования пищевода, выполнявшегося видеоэзофагогастроуде-

носкопом фирмы «Олимпус». Эрозивный рефлюкс-эзофагит определялся при наличии видимых дефектов слизистой дистального отдела пищевода. Степень эрозивного эзофагита устанавливали согласно Лос-Анджелесской классификации эзофагитов (1994 г.) [1]. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В процессе ЭГДС всем пациентам осуществлялась прицельная биопсия СО нижней трети пищевода. В случаях, когда эндоскопически предполагалось наличие метаплазии, выполнялась 4-квadrантная биопсия с взятием образцов каждые 2 см сегмента метаплазии. При нормально выглядящей слизистой проводился забор не менее 2 биоптатов проксимальнее КЭП. Дополнительно брали биопсийный материал из мест макроскопических изменений (полиповидные образования и складки, треугольные выступы, утолщение Z-линии и т. п.).

Полученные биоптаты окрашивали: гематоксилином и эозином, азур-эозином – для выявления главных клеток фундальных желез; реактивом Шиффа – для выявления слизееобразующих клеток; альциановым синим при pH 2,5 выявляли сиаломуцины и при pH 1,0 – сульфомуцины для дифференцировки полной и неполной (с явлениями дисплазии) кишечной метаплазии. Неинформативные биоптаты не учитывались.

Таким образом, в исследование было включено 100 пациентов: мужчин – 57 (57%), женщин – 43 (43%), средний возраст 50,2±18,1 года. Желудочная метаплазия (кардиальный тип) диагностирована у 50 обследованных, у остальных при морфологическом исследовании метаплазии в СОП не обнаружено.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Возраст пациентов (в годах) был представлен как среднее ± стандартное отклонение (SD). Анализ частоты появления эрозий проводили с заполнением всех четырех полей (**a**, **b**, **c**, **d**) таблицы 2×2 (табл. 1).

Для обработки таблицы размерности 2×2 использовался критерий  $\chi^2$ . Для относительных частот определялся 95% *доверительный интервал* (ДИ).

При оценке возможности появления эрозий СОП у пациентов с ГЭРБ учитывались нижеперечисленные характеристики прогностического фактора.

Таблица 1

Стандартная таблица для определения операционных характеристик прогностического фактора

Исход заболевания	Прогноз (на основании значения некоторого фактора)		Итого
	неблагоприятный	благоприятный	
Неблагоприятный	<b>a</b>	<b>c</b>	a+c
Благоприятный	<b>b</b>	<b>d</b>	b+d
Всего ...	a+b	c+d	a+b+c+d

**a** – число истинно положительных прогнозов (ИП); **b** – число ложноположительных прогнозов (ЛП); **c** – число ложноотрицательных прогнозов (ЛО); **d** – число истинно отрицательных прогнозов (ИО).

- Чувствительность прогноза (sensitivity;  $Se = a/a+c$ ) – вероятность неблагоприятного исхода при наличии прогностического фактора.
- Специфичность прогноза (specificity;  $Sp = d/b+d$ ) – вероятность благоприятного исхода при отсутствии прогностического фактора.
- Доля правильных прогнозов (predictiveaccuracy;  $PA = a+d/a+b+c+d$ ) – вероятность правильного прогноза с учетом прогностического фактора.
- Абсолютный риск прогнозируемого исхода в опытной (attributable risk;  $AR = a/a+b$ ) и контрольной ( $ARc = c/c+d$ ) группах – относительная частота неблагоприятного исхода в определенной группе.
- Изменение абсолютного риска ( $a/a+b - c/c+d$ ) – разность относительных частот неблагоприятного исхода в двух группах.
- Относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов (positiverelativerisk,  $RR+ = a/a+b/c/c+d$ ) – отношение вероятности неблагоприятного исхода при наличии прогностического фактора к вероятности неблагоприятного исхода при отсутствии прогностического фактора.
- Изменение относительного риска ( $a/a+b - c/c+d$ ) – отношение повышения (или сни-

жения) относительного риска к частоте исходов в группе контроля.

- Относительный риск иного исхода в группе фактор-положительных пациентов (negativerelativerisk,  $RR- = b/a+b/d/c+d$ ) – отношение вероятности благоприятного исхода при наличии прогностического фактора к вероятности благоприятного исхода при отсутствии прогностического фактора.

- Коэффициент асимметрии, или отношение шансов (oddsratio;  $OR = a/b/c/d$ ) – отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой группе (определяет степень сопряженности таблицы  $2 \times 2$ ). Если связь полностью отсутствует, коэффициент асимметрии равен единице, если имеется – значимо отличается от единицы.

### Результаты исследования и их обсуждение

При рассмотрении желудочной метаплазии в качестве неблагоприятного фактора для прогноза появления эрозий СОП у пациентов с ГЭРБ за 3–10 лет наблюдения оказалось, что число ИП составило 42 случая, ЛП – 8, ЛО – 10, ИО –

Таблица 2

Определение операционных характеристик прогностического фактора (желудочной метаплазии) для выявления риска развития эрозий СОП в течение 3–10 лет у пациентов с ГЭРБ ( $n=100$ )

Появление эрозий на протяжении 3–10 лет	Прогноз (диагностика желудочной метаплазии СОП)		Итого
	неблагоприятный (ЖМ+)	благоприятный (ЖМ–)	
Эрозии имеются	42	10	52
	<b>a</b>	<b>c</b>	
	<b>b</b>	<b>d</b>	
Эрозии отсутствуют	8	40	48
Всего ...	50	50	100

Таблица 3

Основные характеристики изучавшегося прогностического фактора (желудочной метаплазии) у обследованных пациентов с ГЭРБ ( $n=100$ )

Характеристики прогностического фактора	ЖМ СОП	95% ДИ
Чувствительность, %	80,7	69,8–91,6
Специфичность, %	83,3	72,6–94,0
Доля правильных прогнозов, %	82,0	74,4–89,6
Абсолютный риск прогнозируемого исхода, %:		
в группе фактор-положительных пациентов	84	74,0–94,0
в группе фактор-отрицательных пациентов	20	8,6–31,4
Повышенный абсолютный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов, %	64,0	48,8–79,2
Относительный риск в группе фактор-положительных пациентов:		
прогнозируемого исхода	4,2	2,7–6,5
иного исхода	0,2	0,1–0,4
Коэффициент асимметрии	4,5	1,6–12,7

40 случаев. Данные для анализа изучавшегося прогностического фактора приведены в табл. 2.

Результаты анализа прогностического фактора (наличие желудочной метаплазии) для определения возможного развития эрозий СОП у пациентов с ГЭРБ приведены в табл. 3.

Как видно из представленных в таблице данных, желудочная метаплазия достоверно влияла на прогноз появления эрозий. Диагностика желудочной метаплазии СОП имела высокие показатели эффективности (чувствительность, специфичность, доля правильных прогнозов, повышенный абсолютный риск и относительный риск прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов, коэффициент асимметрии) для прогноза появления эрозий СОП в течение 3–10 лет наблюдения за пациентами с ГЭРБ. Повышенный относительный риск появления эрозий СОП при наличии желудочной метаплазии оказался равным 3,2.

Таким образом, наличие желудочной метаплазии СОП представляет собой достоверный фактор

для прогноза появления эрозий в дистальных отделах пищевода у пациентов с ГЭРБ.

## Выводы

Впервые установлена достоверная ( $p < 0,001$ ) прогностическая ценность диагностики желудочной метаплазии в нижней трети пищевода у пациентов с ГЭРБ для *определения* риска развития эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 3–10 лет.

Установлен повышенный абсолютный риск (64,0%; 95% ДИ 48,8–79,2%) и повышенный относительный риск (3,2) возникновения эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 3–10 лет наблюдения при наличии желудочной метаплазии в указанной области (коэффициент асимметрии – 4,5; 95% ДИ 1,6–12,7).

На основании полученных данных появляется возможность выделения группы высокого риска развития эрозий слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ, имеющих желудочную метаплазию, с целью коррекции проводимой фармакотерапии.

## Список литературы

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. – 754 с.
1. Gastroenterology. National guidelines / Eds. V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. – M.: GEOTAR Media, 2008. – 754 p.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Тер. арх. – 2011. – Т. 83, № 1. – С. 45–50.
2. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Results of a multicenter trial «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE) // Тер. arkh. – 2011. – Vol. 83, N 1. – P. 45–50.
3. Barrett N.R. Chronic peptic ulcer of the esophagus and esophagitis // Br. J. Surg. – 1950. – Vol. 38, N 150. – P. 175–182.
4. Chandrasoma P. Pathophysiology of Barrett's esophagus // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – Vol. 9. – P. 270–278.
5. Chen M., Xiong L., Chen H. et al. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: A population based study in South China // Scand. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. – P.750–767.
6. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 4. – P. 710–717.
7. Hahn H.P., Blount P.L., Ayub K. et al. Intestinal differentiation in metaplastic, nongoblet columnar epithelium in the esophagus // Am. J. Surg. Pathol. – 2009. – Vol. 33. – P. 1006–1015.
8. Jia H., Xiuqiang M., Yanfang Z. et al. A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China // BMC Gastroenterol. – 2010. – Vol. 10. – P. 94.
9. Jung H.-K. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: A Systematic Review // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 14–27.
10. Lassen A., Hallas J., de Muckadell O.B. Esophagitis: incidence and risk of esophageal adenocarcinoma—a population-based cohort study // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1193–1199.
11. Liu W., Hahn H., Odze R.D. et al. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 816–824.
12. Sharma P. Barrett's esophagus // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2548–2556.
13. Sharma P. Gastroesophageal reflux disease: symptoms, erosions, and Barrett's – what is the interplay? // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 6. – P. 739–740.
14. Spechler S.J., Fitzgerald R.C., Prasad G.A. et al. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138, N 3. – P. 854–869.
15. Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F. et al. American Gastroenterological Association technical review in the management of Barrett's esophagus // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. – P. 18–52.
16. Takubo K., Aida J., Naomoto Y. et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma // Hum. Pathol. – 2009. – Vol. 40. – P. 65–74.
17. Vakil N., van Zanten Z.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.
18. Wong W.M., Lai K.C., Lam K.F. et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: A population-based study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 18. – P. 595–604.
19. Wu A.H., Tseng C.C., Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma // Cancer. – 2003. – Vol. 98. – P. 940–948.
20. Yamagishi H., Koike T., Ohara S. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a large unselected general population in Japan // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, N 9. – P. 1358–1364.
21. Ye W., Chow W.H., Lagergren J. et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – P. 1286–1293.

УДК 616.36-004-06:616-005.1

## Геморрагический синдром при циррозе печени

И.А. Куркина, О.С. Волкова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

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

### Hemorrhagic syndrome at liver cirrhosis

*I.A. Kurkina, O.S. Volkova, 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*

**Цель обзора.** Осветить различные взгляды на геморрагические осложнения у пациентов с циррозом печени (ЦП), связь подобных осложнений с нарушениями системы гемостаза.

**Основные положения.** Физиология системы гемостаза тесно связана с функцией печени, потому что паренхиматозные клетки вырабатывают большинство факторов свертывающей и фибринолитической систем. Следовательно, хронические или острые заболевания указанного органа часто имеют глубокое воздействие на систему гемостаза. Кровотечения, возникающие при проведении инвазивных процедур у больных ЦП, кровотечения из варикозных вен пищевода, гематомы, геморрагическая пурпура, носовое кровотечение, кровотечение из десен, меноррагии являются актуальной клинической проблемой.

Лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза-фибринолиза у пациентов с ЦП претерпела за последнее десятилетие существенные изменения. Стандартные комплексные тесты гемостаза теряют свою диагностическую ценность у данной категории больных. Ведется активный поиск лабораторных методов, позволяющих оценить риск развития кровотечения у лиц, страдающих циррозом печени.

Стратегия в лечении геморрагических осложнений при ЦП направлена на проведение профилактических мероприятий в ожидании кровотечения и своевременное начало лечебных мероприятий в случае его возникновения. Основными принципа-

**The aim of review.** To demonstrate different points of view on hemorrhagic complications in patients with liver cirrhosis (LC), relation of these complications to disorders of hemostatic system.

**Key points.** Physiology of hemostatic system is intimately related to liver function because parenchymatous cells produce the majority of coagulating and fibrinolytic systems factors. Hence, chronic or acute diseases of this organ frequently have profound effect the system of hemostasis. Bleeding developing at invasive procedures in LC patients, bleeding from varicose esophageal veins, hematomas, hemorrhagic purpura, nasal bleeding, odontorrhagia, menorrhagias are actual clinical problems.

Laboratory diagnostics of disorders in «hemostasis-fibrinolysis» system in patients with the LC underwent essential changes at the last decade. Standard complex tests for hemostasis lose their diagnostic value in this group of patients. Active search of the laboratory methods is conducted, allowing to estimate the risk of bleeding in liver cirrhosis patients.

Strategy in treatment of hemorrhagic complications in LC is directed on prevention of pending bleedings and well-timed onset of medical actions in the case of its development. Basic principles of therapy are: application of erythrocytes, plasma, platelets concentrate, recombinant factor VIIa, concentrates of prothrombin complex, desmopressin, antifibrinolytic drugs, thrombo- and erythropoietin, antibiotics. The relation to prescription of components of blood is cautious now, there are no definite indications to their application and criteria of efficacy.

**Куркина Ирина Александровна** — заведующая кабинетом трансфузионной терапии УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: kyrkinaia@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1  
**Kurkina Irina A.** — head of transfusion therapy study, 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 Health and Social Development. Contact information: kyrkinaia@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

ми терапии являются: применение эритроцитов, плазмы, концентрата тромбоцитов, рекомбинантного фактора VIIa, концентратов протромбинового комплекса, десмопрессина, антифибринолитиков, тромбо- и эритропоэтина, антибиотиков. Отношение к назначению компонентов крови в настоящее время очень осторожное, отсутствуют четкие показания к их использованию и критерии эффективности.

**Заключение.** Проблема прогнозирования геморрагических осложнений у больных ЦП с помощью современных лабораторных тестов остается открытой. Отсутствует общепризнанная стратегия лечения и профилактики кровотечений у данной категории больных. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований для оценки значимости лабораторных тестов в прогнозировании кровотечений или тромбозов у больных с циррозами, для изучения эффективности использования современных концентратов факторов свертывания, для оценки применения ограничительной политики переливания компонентов крови.

**Ключевые слова:** цирроз печени, геморрагический синдром, кровотечение, аномальные коагуляционные тесты, инвазивные процедуры, компоненты крови, концентраты факторов свертывания.

**Ф**изиология системы гемостаза тесно связана с функцией печени, потому что паренхиматозные клетки вырабатывают большинство факторов свертывающей и фибринолитической систем. Кроме того, печень производит тромбопоэтин, который отвечает за продукцию тромбоцитов из мегакариоцитов. Следовательно, хронические или острые заболевания печени часто имеют глубокое воздействие на систему гемостаза [35].

В научной литературе рассматриваются различные аспекты нарушений системы гемостаза, связанных с хроническими заболеваниями печени, особое внимание уделяется пациентам с *циррозом печени* (ЦП). При печеночной недостаточности сбалансированное сокращение большинства про- и антикоагулянтных белков, производимых в печени, довольно долго не изменяет тромбиновые тесты. Однако компенсаторные способности системы свертывания крови заметно ослаблены болезнью печени. Это приводит, в конце концов, свертывающую систему к кровотечению или тромбозу [40]. Кровотечения, возникающие при проведении инвазивных процедур у больных ЦП, являются достаточно частым осложнением. Критерии оценки рисков развития кровотечений при проведении таких процедур широко обсуждаются на разных уровнях [9].

Лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза-фибринолиза у больных ЦП претерпела ряд изменений, включая осторожное отношение в последние годы к диагностической ценности стандартных комплексных тестов гемостаза.

**Conclusion.** The problem of prediction of hemorrhagic complications in patients with LC by modern laboratory tests remains open. There is no conventional strategy of treatment and prophylaxis of bleedings for these patients. Carrying out of randomized controlled studies for evaluation of laboratory tests in prediction of bleedings or thromboses at patients with cirrhoses, for studying efficacy of modern concentrates of factors of coagulation, for assessment of restrictive policy of decantation of blood components is necessary.

**Key words:** liver cirrhosis, hemorrhagic syndrome, bleeding, abnormal coagulation tests, invasive procedures, components of blood, concentrates of factors of coagulation.

Стратегия лечения геморрагических осложнений у пациентов с декомпенсированным циррозом не ясна и требует дальнейших клинических исследований [21, 29].

### Геморрагические осложнения у больных циррозом печени

У пациентов с декомпенсированным циррозом значительно ослаблены синтетические функции. Регулярно проводимые тесты коагуляции имеют у них выраженные отклонения [49]. Это привело к распространенному убеждению, что декомпенсированный цирроз является прототипом приобретенной геморрагической коагулопатии [8].

Снижение выработки факторов свертывания крови печеночными клетками играет ключевую роль в изменениях гемостаза при заболеваниях печени. Нарушение хрупкого равновесия факторов свертывания крови и инфекции ассоциируется с развитием коагулопатии и риском кровотечений [43].

Наиболее актуальной клинической проблемой у пациентов с ЦП является кровотечение из варикозных вен пищевода. Причиной такого кровотечения становятся местные сосудистые нарушения, а также повышение кровяного давления. Роль нарушенного гемостаза в развитии варикозного кровотечения вызывает сомнения [48]. Другие геморрагические осложнения, в том числе гематомы, геморрагическая пурпура, носовое кровотечение, кровотечение из десен, меноррагии и кровотечения, связанные с инвазивными процедурами,



могут быть обусловлены дефектами гемостаза [36].

Если *протромбиновое время* (ПВ) удлиняется более чем на 3 с от верхней границы нормы, инвазивные процедуры, такие как биопсия печени, спленопортография, чрескожная холангиография или хирургические вмешательства, связаны с повышенным риском кровотечения [23]. Однако в последние годы для многих авторов стало очевидным, что результаты исследований гемостаза периферической крови плохо коррелируют с реальной массивностью кровотечения и объемом кровопотери при выполнении биопсии, пункции, лапароскопии. Аномальное кровотечение после биопсии печени – это случайное событие, которое не может быть предсказано используемыми в настоящее время исследованиями свертывающей системы крови. Аномальные коагуляционные тесты также не коррелируют с развитием гематом мягких тканей, кровотечения из варикозно-расширенных вен и возникновением других кровотечений у больных ЦП [17, 28, 53, 54].

### Прогнозирование риска кровотечения по результатам лабораторных тестов

Причинно-следственная связь между аномальными коагуляционными тестами и кровотечением у больных ЦП была многими принята, несмотря на то, что аномальные тесты слабо связаны со сроками и интенсивностью развившихся кровотечений [51]. Среди старейших тестов увеличение *времени кровотечения* (ВК) при циррозе использовалось для оценки первичного гемостаза и возможного нарушения сосудоуживающего ответа [33, 56]. Рост ВК связывают с 5-кратным увеличением риска снижения уровня гемоглобина после биопсии печени [14]. При этом время кровотечения не коррелирует с уменьшением объема кровотечения. Таким образом, поднимая вопрос о практической пользе теста [19], следует отметить, что обычные коагуляционные тесты, такие как ПВ и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), плохо ассоциируют с развитием кровотечений у пациентов с ЦП [20].

ПВ и *международное нормализованное отношение* (МНО), несмотря на отсутствие корреляции между обоими тестами, по-прежнему регулярно измеряются у таких больных для определения опасности развития у них кровотечения. Тесты генерации тромбина являются комплексными тестами свертываемости крови, которые показали свою перспективность в оценке риска кровотечения и тромбоза [22].

В качестве альтернативы стандартным коагуляционным тестам предложен анализ функциональной активности тромбоцитов, но она не полностью исследована у пациентов с заболеваниями печени

и ее значение в оценке риска кровотечения до сих пор не ясно. Пациенты с ЦП могут иметь отклонения в лабораторных тестах, отражающих изменения в первичном гемостазе, в том числе во времени кровотечения, количестве тромбоцитов, маркерах их активации. Однако некоторые исследования показали, что общепринятые диагностические тесты, такие как подсчет тромбоцитов, ВК, PFA-100, тромбоэластограмма, не являются клинически значимыми для стратификации риска кровотечения при циррозе. Более того, процедуры, используемые для увеличения числа тромбоцитов или модулирования их функции, потенциально могут принести вред. Следовательно, оптимальное управление геморрагическими осложнениями все еще является предметом обсуждения.

Из подробного анализа литературы очевидно, что низкий уровень тромбоцитов не обязательно должен рассматриваться как автоматический индекс повышенного риска кровотечения. И наоборот, осторожность следует соблюдать у больных с тяжелой тромбоцитопенией, коррекция которой рекомендуется в случае возникновения кровотечения, а также перед назначением инвазивных диагностических и терапевтических процедур [57].

Специальные тесты лизиса тромба или агрегации тромбоцитов являются потенциально полезными в некоторых клинических ситуациях, но их доступность ограничена. Делаются попытки продемонстрировать связь между инвазивными процедурами, проводимыми пациентам с ЦП, и кровотечениями из слизистых оболочек, для чего используется комплексная оценка, включающая определение ПВ и индекса фибринолиза [15].

*Тромбоэластография* (ТЭГ) может применяться при лабораторной диагностике цирроза. Время образования и максимальная плотность сгустка – наиболее важные параметры для прогноза риска кровотечения у этой категории больных [50]. Новые версии ТЭГ с дальнейшей ее автоматизацией способны выполнять исследования в цитратной и рекальцифицированной крови в течение 3 ч после ее взятия, что существенно повышает практическую значимость теста [39].

У пациентов с ЦП обнаруживаются противоречивые патологические симптомы, связанные с клиническими проявлениями нарушения функции тромбоцитов, что нуждается в обсуждении. Цирроз печени характеризуется повышением выработки изопростана, индекса окислительного стресса *in vivo*, который, как известно, связан с *никотинамидадениндинуклеотид фосфатом* (NADPH)-2 – NOX-2, генерирующей окислительный стресс и вызывающей активацию тромбоцитов. Предоставлены свидетельства того, что при ЦП повышена выработка изопростана тромбоцитов, что может приводить к активации последних [11].

Ряд авторов считает, что определение *комплексного фибринолитического потенциала*

(GFC) отражает истинный фибринолитический потенциал тех пациентов с ЦП, у которых отмечается гиперфибринолиз и в результате склонность к кровотечениям и кровоизлияниям [10].

Оценка уровня *тканевого фактора* (TF) — одного из белков, участвующих в процессах гемостаза и воспаления, рассматривается как возможность прогнозирования кровотечений. Активация моноцитов и тромбоцитов сопровождается увеличением моноцитарного TF при циррозе печени [42]. Дефицит *тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза* (ТАFI) при ЦП ассоциируется с активацией фибринолиза. Кроме того, ТАFI, но не время фибринолиза, является важным прогностическим фактором выживания, и, таким образом, анализ ТАFI может оказаться полезным для выбора кандидатов для трансплантации печени [24]. Предложен новый тест для выявления дисбаланса прокоагулянтной и антикоагулянтной активности, возникающего у пациентов с ЦП за счет повышения уровня фактора VIII и снижения уровня протеина С [52].

### Профилактика кровотечений

Общепринятая стратегия при кровотечениях у больных циррозом печени может быть разделена на профилактическую (терапия «ожидаемого кровотечения») и выжидательную (подразумевающую начало лечебных мероприятий при его возникновении). Неотъемлемой клинической проблемой при обоих подходах, особенно при профилактическом, является неадекватность обычных лабораторных тестов для оценки риска кровотечения. Проведение лечебных мероприятий на основании произвольных целевых показателей может привести к задержке оказания помощи и увеличивает опасность побочных реакций на компоненты крови и даже риск развития кровотечений (повышение портального давления при переливании плазмы).

Несмотря на отсутствие достоверности стандартных тестов коагуляции при оценке относительного риска кровотечения, более половины опрошенных участников Coagulation in Liver Disease Symposium (Charlottesville, VA, 10. 2005 г.) указали, что они будут применять профилактическую стратегию при биопсии печени, если МНО >1,5, и 81% из них перед процедурой станут использовать трансфузии тромбоцитов, чтобы поднять их уровень более 30 000/мм<sup>3</sup>.

Большинство авторов считает, что почечная недостаточность у пациентов с ЦП связана с большим риском кровотечения. Профилактически *свежезамороженную плазму* (СЗП), тромбоциты или другие компоненты крови в условиях диализа применяют с той же частотой, что и при биопсии печени. Интересно, что при проведении лапароцентеза около 50% опрошенных отметили, что они либо

никогда не проводят профилактику кровотечений, либо используют ее только, если МНО >2,5. Для торакоцентеза ответы были даже более разнородными. Порогом использования профилактической стратегии при проведении инвазивных процедур у пациентов с ЦП более 55% ответивших на вопросы назвали МНО >1,5 и число тромбоцитов <50 000/мм<sup>3</sup> [22]. Почти половина респондентов считает, что реакции, связанные с профилактическим переливанием компонентов крови, довольно распространенное явление. Побочные эффекты, такие как TRALI (трансфузионно-обусловленное острое повреждение легких), могут оказаться критическими для этих больных [39].

### Лечение

В развитии геморрагических диатезов у пациентов с заболеваниями печени, помимо существенных изменений плазменно-тромбоцитарного гемостаза, важную роль играют портальная гипертензия, дисфункция эндотелия (снижение тонуса сосудов), бактериальные инфекции и почечная недостаточность. Снижение портальной гипертензии, восстановление тонуса сосудов, борьбу с инфекцией и улучшение функции почек следует рассматривать как минимально необходимые дополнительные меры в лечении активного кровотечения и профилактике риска кровотечений. При этом следует избегать чрезмерного увеличения *объема циркулирующей крови* (ОЦК), что может усугубить портальную гипертензию.

Основные принципы терапии кровотечений в настоящее время включают использование концентрата эритроцитов, тромбоцитов, плазмы, рекомбинантного фактора VIIa, десмопрессина, антифибринолитиков, тромбопоэтина, антибиотиков [45].

Назначение витамина К при его дефиците, связанном с холестазом, гипотрофией или антибактериальной терапией, полезно в случаях увеличения протромбинового времени [13]. Для устранения указанного дефицита у пациентов с декомпенсированным ЦП достаточно 10 мг витамина К в виде инъекций в течение 3 дней. Пероральный его прием не дает эффекта [49].

Использование новых гемостатических препаратов должно быть адаптировано к клинической ситуации и по возможности определяться конкретными нарушениями свертывания крови (например, тромбоцитопения, гипофибриногенемия, гиперфибринолиз).

Применение рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) помогает во всех случаях добиться быстрой коррекции ПВ, позволяя безопасно выполнять инвазивные процедуры или эффективно проводить коррекцию кровотечения [55]. Преимущество данного средства заключается в увеличении физиологического «тром-

бинового взрыва» на фоне сосудистых нарушений, повышении активации тромбоцитов при тромбоцитопении и почечной недостаточности и в отсутствии резкого увеличения ОЦК [12, 26, 46]. Разовые дозы уменьшают время свертывания крови без изменения времени лизиса сгустка. Период полувыведения составляет около 2 ч, а продолжительность эффекта — около 3–4 ч и более в зависимости от дозы. Назначение препарата сдерживается высокой стоимостью и потенциальным риском серьезных тромботических осложнений — от 1 до 2% [34].

Эффективность лечебных средств (в частности, плазмы или rFVIIa) при проведении конкретной процедуры зависит от оценки относительного риска кровотечения, стоимости и риска использования препарата, простоты применения, а также от результатов лечения либо предупреждения кровотечения. Существующая практика демонстрирует, что у пациентов, перенесших биопсию печени с развившимся кровотечением, использование новых и существенно более дорогих препаратов, таких как rFVIIa, надежнее и в целом дешевле, чем обычное переливание СЗП на основе профилактической стратегии [27].

Десмопрессин (DDAVP, 1-deamino-8-D-аргинин вазопрессин) является аналогом антидиуретического гормона вазопрессина, который увеличивает эндогенную секрецию фактора Виллебранда (ФВ) и FVIII. Десмопрессин применяют в качестве профилактического средства при значительном удлинении времени кровотечения у пациентов с ЦП перед проведением инвазивных процедур [13]. Интраназальное применение препарата оказалось столь же эффективным, как переливание компонентов крови для достижения гемостаза у больных циррозом с умеренной коагулопатией, получавших стоматологическую помощь. Использование десмопрессина было гораздо удобнее, дешевле, безопаснее и хорошо переносилось больными [18]. DDAVP может применяться для сокращения времени кровотечения в течение, по крайней мере, 24 ч без побочных гемодинамических эффектов [37]. К сожалению, нет достаточных данных о результатах применения десмопрессина при кровотечениях из варикозно-расширенных вен, возникающих у больных циррозом [8].

У пациентов с декомпенсированным ЦП имеется риск фатальных осложнений, связанных с гиперфибринолизом. Антифибринолитические препараты, такие как  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота и транексамовая кислота, являются производными лизина, который ингибирует плазмин, что косвенно ведет к снижению фибринолиза. Эти препараты играют достаточно важную роль в лечении гиперфибринолиза (а также применяются местно при кровотечении после удаления зубов). Однако их использование несет риск развития тромботических осложнений [25]. В различных исследова-

ниях показано, что аprotинин и транексамовая кислота уменьшают кровопотерю при трансплантации печени, но до настоящего времени нет *рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ) по применению антифибринолитиков при выполнении других инвазивных процедур [16, 44].

У больных ЦП имеется комплекс нарушений гемостаза, включая тромбоцитопению и аномальное время кровотечения. Эритропоэтин является основным стимулятором для производства эритроцитов, он индуцирует также выработку мегакариоцитов. Его применение позволило значительно увеличить количество тромбоцитов и их реактивность у пациентов с алкогольным ЦП [30]. Эффективность тромбопоэтина и интерлейкина-11 у пациентов с тромбоцитопенией при хронических заболеваниях печени в настоящее время исследуется [13]. Использование в терапии геморрагических осложнений у пациентов с патологией печени *концентрата протромбинового комплекса* (КПК) ограничено из-за высокого риска тромботических осложнений [13]. Рандомизированных контролируемых исследований по применению КПК в ходе инвазивных процедур у пациентов с ЦП не проводилось. Опыт показывает, что его использование может оказаться эффективным [38]. Необходимы РКИ для выяснения вероятности тромбообразования при применении перечисленных препаратов [32].

Осложнения заболеваний печени могут усугубить коагулопатию и таким образом способствовать развитию кровотечений. Бактериальные инфекции, распространенные у пациентов с ЦП, связаны с риском повышенной кровоточивости и являются важной причиной смертельных исходов [58]. До двух третей пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями имели бактериальную инфекцию, и профилактическое введение им антибиотиков рекомендовалось для уменьшения опасности кровотечения [31].

Сегодня является очевидной необходимостью в целом переоценить традиционные меры профилактики кровотечений как с точки зрения оправданности их клинического применения, так и в связи с экономической эффективностью их использования.

## Применение компонентов крови

Использование компонентов крови (тромбоцитов, плазмы и криопреципитата) должно быть минимизировано с учетом их неопределенной эффективности, существенного увеличения ОЦК, риска заражения и возрастания расходов на лечение (включая скрытые расходы, например на заготовку и скрининг гемокомпонентов, проведение предтрансфузионных тестов, контроль трансфузии, профилактику побочных эффектов, таких как TRALI). Ограничительная политика переливания

компонентов крови способствует снижению центрального венозного давления. Несмотря на то, что продукты крови безопасны в плане передачи вирусов, трансфузионные реакции, хотя и редко, могут произойти [7].

Помимо риска осложнений и увеличения расходов при переливании компонентов крови, спорным остается сама концепция профилактической коррекции гемостаза у больных циррозом печени. Во-первых, эффективность применения СЗП и концентрата тромбоцитов для предупреждения кровотечения никем не была продемонстрирована [47]. Во-вторых, полная нормализация измененных лабораторных показателей у этой группы больных редко достигается путем применения СЗП и концентрата тромбоцитов [41, 59]. Переливание СЗП в обычных терапевтических дозах (2–4 единицы) редко устраняет явления коагулопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Использование больших объемов (6 и более единиц) может быть эффективнее, но редко практикуется [6, 59].

Некоторые авторы считают, что применение у больных тяжелыми коагулопатиями и гипофибриногенемией криопреципитата для борьбы с геморрагическими проявлениями является идеальным [13]. При гипофибриногенемии (<10 мг/дл) требуется коррекция криопреципитатом до достижения нормального уровня фибриногена [8].

Целевой уровень тромбоцитов пока плохо определен, но он особенно важен, учитывая двойной эффект тромбоцитов, являющихся как участниками первичного гемостаза (образование тромба), так и основным источником фосфолипидов, которые приводят к генерации «тромбинового взрыва». Трансфузии концентрата тромбоцитов необходимо назначать пациентам с тромбоцитопенией <50 000/мм<sup>3</sup>, сопровождаемой активным кровотечением, или перед проведением инвазивных процедур. Целевой показатель числа тромбоцитов должен быть 70 000/мм<sup>3</sup>. Такие трансфузии приводят к кратковременному увеличению их числа [8, 13].

#### Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. Дом «М-Вести», 2002. – С. 84–85.
1. Liver and biliary tract diseases: Manual for doctors / ed. V.T. Ivashkin. – M.: Publishing house «M-Vesti», 2002. – P. 84–85.
2. Буланова Е.Л., Буланов А.Ю., Гацולהва Д.С. Тромбоэластография как метод обследования гемостаза у пациента с циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 5. – С. 41–51.
2. *Bulanova Ye.L., Bulanov A.Yu., Gatsolayeva D.S.* Thromboelastography as a method of investigation of hemostasis in patient with liver cirrhosis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5. – P. 41–51.
3. Герман Е.Н., Маевская М.В., Андрейцева О.И. и др. Возможности лечения терминальных стадий заболевания печени в исходе хронической инфекции вирусом гепатита С в условиях дефицита донорских органов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 14–21.

#### Заключение

Снижение выработки факторов свертывания крови печеночными клетками играет ключевую роль в изменениях гемостаза при заболеваниях печени. Геморрагические диатезы являются распространенным проявлением расстройств гемостаза у больных ЦП и ассоциируются с развитием коагулопатии и риском кровотечений.

Оценка опасности кровотечения, основанная на обычных тестах коагуляции, в настоящее время не может считаться достаточной. В ряде исследований показано, что общепринятые диагностические тесты, такие как подсчет тромбоцитов, время кровотечения, PFA-100, тромбоэластограмма, не являются клинически значимыми для стратификации риска кровотечения у пациентов с ЦП. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований для определения значимости современных лабораторных тестов в прогнозировании кровотечений или тромбозов у данной категории больных. Такие исследования могут включать различные комбинации тестов: определение комплексного фибринолитического потенциала, новые версии тромбоэластограммы, анализ функциональной активности тромбоцитов, оценка уровня тканевого фактора, анализ тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза, тест для выявления дисбаланса прокоагулянтной и антикоагулянтной активности за счет повышения уровня фактора VIII, снижения уровня протеина С и ряд других.

Стратегия терапии геморрагических осложнений у больных ЦП претерпевает изменения, связанные с выработкой ограничительной политики по применению компонентов крови. Требуется дальнейшее изучение эффективности использования современных концентратов факторов свертывания, тромбопоэтина, эритропоэтина и интерлейкина-11 для оценки применения подобной политики. Нужны новые критерии показаний к гемотрансфузиям и оценки их эффективности.

Общепринятой является тактика профилактического введения антибиотиков для уменьшения риска кровотечения у пациентов с циррозом печени, особенно имевших желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе.

3. *German Ye.N., Mayevskaya M.V., Andreytseva O.I., et al.*. Potential of treatment of end-stage liver disease in outcome of persistent infection of hepatitis C virus at deficiency of donor organs // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 2. – P. 14–21.
4. *Ильченко Л.Ю., Решетняк В.И.* Клинико-лабораторные критерии диагностики первичного билиарного цирроза и современная терапия // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 6. – С. 82–85.
4. *Ильченко Л.Ю., Решетняк В.И.* Clinical and laboratory criteria of diagnostics of primary biliary cirrhosis and modern treatment // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 6. – P. 82–85.
5. *Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т.* Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 6. – С. 1–10.
5. *Mayevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T.* Algorithm of management for alcohol-induced liver disease // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2007. – Vol. 17, N 6. – P. 1–10.
6. *Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH.* Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46 (8): 1279–85.
7. *Alter HJ, Klein HG.* The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood* 2008; 112 (7): 2617–26.
8. *Amarapurkar Pooja D, Amarapurkar Deepak N.* Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011, Article ID 695470, 5 pages, 2011. doi:10.4061/2011/695470.
9. *AuBuchan JP.* Meeting transfusion safety expectations. *Ann Intern Med* 2005; 143: 537–8.
10. *Aytac S, Turkay C, Bavbek N, Kosar A.* Hemostasis and global fibrinolytic capacity in chronic liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18 (7): 623–6.
11. *Basili S, Raparelli V, Riggio O, et al.* NADPH oxidase-mediated platelet isoprostane over-production in cirrhotic patients: implication for platelet activation. *Liver Int* 2011; 31 (10): 1533–40.
12. *Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtson E, et al.* Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: A preliminary study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1930–7.
13. *Blonski W, Siropaidis T, Reddy KR.* Coagulopathy in liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10 (6): 464–73.
14. *Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, et al.* Is a prolonged bleeding time associated with an increased risk of hemorrhage after liver biopsy? *Thromb Haemost* 1999; 81: 378–81.
15. *Boks AL, Brommer EJP, Schalm SW, Van Vliet HHD.* Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology* 1986; 6: 79–86.
16. *Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, et al.* Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996; 85 (5): 1043–8.
17. *Caldwell SH, Chang C, Macik BG.* Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as a hemostatic agent in liver disease: A break with tradition in need of controlled trials. *Hepatology* 2004; 39: 592–8.
18. *Carmen MSt, Andre HM, Advemi L, et al.* Intranasal desmopressin versus blood transfusion in cirrhotic patients with coagulopathy undergoing dental extraction: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68 (1): 138–43.
19. *De Franchis R, Arcidiacono PG, Carpinelli L, et al.* Randomized controlled trial of desmopressin plus terlipressin vs. terlipressin alone for the treatment of acute variceal hemorrhage in cirrhotic patients: a multicenter, double-blind study. *New Italian Endoscopic Club. Hepatology* 1993; 18: 1102–7.
20. *Ewe K.* Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 388–93.
21. *Francis JL, Armstrong DJ.* Acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *J Clin Pathol* 1982; 35: 667–72.
22. *Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, et al.* Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. *Thromb Haemost* 2010; 8 (9): 1994–2000.
23. *Grant A, Neuberger J.* Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1999; 43 (suppl 4): IV1–IV11.
24. *Gresele P, Binetti BM, Branca G, et al.* TAFI deficiency in liver cirrhosis: relation with plasma fibrinolysis and survival. *Thromb Res* 2008; 121 (6): 763–8.
25. *Gunawan B, Runyon B.* The efficacy and safety of epsilon-aminocaproic acid treatment in patients with cirrhosis and hyperfibrinolysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (1): 115–20.
26. *Hendriks HG, Meijer K, de Wolf J, et al.* Effects of recombinant activated factor VII on coagulation measured by thromboelastography in liver transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 309–13.
27. *Hernandez AJ, Northup PG.* Factor VII versus FFP for bleeding after liver biopsy: A cost-effectiveness evaluation (Submitted).
28. *Hoffman M, Monroe DM, 3rd.* A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958–65.
29. *Hollestelle MJ, Geertzen HGM, Straatsburg IH, et al.* Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost* 2004; 91: 267–75.
30. *Homoncik M, Jilma-Stohlavetz P, Schmid M, et al.* Erythropoietin increases platelet reactivity and platelet counts in patients with alcoholic liver cirrhosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (4): 437–43.
31. *Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al.* Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39 (3): 746–53.
32. *Kohler M.* Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999; 95 (4) suppl 1: 13–17.
33. *Laffi G, Marra F.* Complications of cirrhosis: Is the endothelium guilty? *J Hepatol* 1999; 30: 532–5.
34. *Levi M, Peters M, Buller HR.* Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 883–90.
35. *Lisman T, Leebeek FWG, de Groot PG.* Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol* 2002; 37 (2): 280–7.
36. *Lisman T, Porte RJ.* Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116 (6): 878–85.
37. *López P, Otaño JC, Alvarez D, et al.* Hemostatic and hemodynamic effects of vasopressin analogue DDAVP in patients with cirrhosis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1997; 27 (2): 59–62.
38. *Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al.* Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15 (1): 15–20.
39. *Mancuso A, Fung K, Cox D, et al.* Assessment of blood coagulation in severe liver disease using thromboelastography: use of citrate storage versus native blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 211–6.
40. *Monroe DM, Hoffman M.* The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2009; 13 (1): 1–9.
41. *O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton MP, et al.* Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126 (1): 11–28.
42. *Panasiuk A, Zak J, Panasiuk B, Prokopowicz D.* *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18 (7): 739–44.
43. *Pluta A, Gutkowski K, Hartleb M.* Coagulopathy in liver diseases. *Adv Med Sci.* 2010; 55 (1): 16–21.
44. *Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, et al.* Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic

- liver transplantation: a multicenter randomised double-blind study. EMSALT Study Group. *Lancet* 2000; 355 (9212):1303–9.
45. *Prelipsean CC, Fierbinteanu-Braticevici C, Drug VL, et al.* Liver cirrhosis-procoagulant stasis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011; 115 (3): 678–85.
  46. *Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, et al.* Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia* 1998; 4:331–4.
  47. *Segal JB, Dzik WH.* Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45 (9): 1413–25.
  48. *Sharara AI, Rockey DC.* Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med*; 2001; 345 (9): 669–81.
  49. *Sherlock S, Dooly J.* Haematology of liver disease // *Diseases of Liver and Biliary System* / Eds. *Sherlock S, Dooly J.* 10<sup>th</sup> ed. London, UK: Blackwell Science; 1997. 43–62.
  50. *Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al.* The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Tromb Res* 2009; 124 (1):132–6.
  51. *Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM.* Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med* 2010; 5 (1):7–12.
  52. *Tripodi A, Primignani M, Lemma L, et al.* Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology* 2010; 52 (1):249–55.
  53. *Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al.* Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41:553–8.
  54. *Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, Phillips C.* Specific laboratory methodologies achieve higher model for end-stage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 995–1000.
  55. *Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Elefsiniotis I, et al.* Prophylactic and therapeutic use of recombinant activated factor VII in patients with cirrhosis and coagulation impairment. *Dig Liver Dis* 2007; 39 (5): 490–4.
  56. *Violi F, Basili S, Raparelli V, et al.* Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol* 2011; 55 (6): 1415–27.
  57. *Violi F, Leo R, Vezza E, et al.* Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. C.A.L.C. Group. *Coagulation Abnormalities in Cirrhosis Study Group. J Hepatol* 1994; 20: 531–6.
  58. *Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, et al.* Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001; 46 (12): 2752–7.
  59. *Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, et al.* Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (6): 1391–4.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.28

## Два пути к одной цели: новые стратегии противовирусной терапии хронического гепатита С

С.Н. Бацких

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»

### Two ways to one goal: new strategy of antiviral therapy for chronic hepatitis C

S.N. Batskikh

Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance

**Цель обзора.** Проанализировать данные клинических исследований, посвященных лечению хронического гепатита С (ХГС) с использованием новых схем комбинированной терапии, включающих в себя селективный ингибитор вирусной протеазы.

**Основные положения.** Новые схемы противовирусной терапии как у не леченных, так и безуспешно леченных ранее больных, инфицированных 1-м генотипом вируса, подразумевают наличие или отсутствие так называемой «вводной фазы», суть которой заключается в применении на начальном этапе лечения комбинации только двух препаратов (пегилированного интерферона- $\alpha$  и рибавирина) с последующим добавлением третьего компонента терапии (прямого противовирусного агента). Стратегию тройной терапии с вводной фазой предлагается использовать в случае применения в качестве третьего агента препарата боцепревил. Другой противовирусный препарат прямого действия – телапревил рекомендуется назначать с первого дня лечения.

**Заключение.** Учитывая очевидный положительный эффект от вводной фазы для трехкомпонентных схем с боцепревилем и отсутствие доказательств ее необходимости при использовании телапревила,

**The aim of review.** To analyze data of the clinical studies on *chronic hepatitis C* (CHC) treatment with application of new modes of combined therapy, including selective inhibitor of viral protease.

**Key points.** New algorithms of antiviral therapy for patients infected by the 1-st virus genotype not treated earlier, and after treatment failure, implicate presence or absence of so-called «induction phase», the kernel of which is application of pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin combination at the beginning of treatment with subsequent addition of the third agent (the direct action antiviral agent). Triple therapy with induction phase strategy is recommended at application of boceprevir as the third agent. Another antiviral drug with direct action – telaprevir is recommended for prescription from first day of treatment.

**Conclusion.** Taking into account an apparent positive effect of induction phase for boceprevir modes of treatment and absence of that evidence for telaprevir application, both new antiviral strategies are justified for clinical application in CHC patients.

**Key words:** hepatitis C, antiviral therapy, peginterferon- $\alpha$ , ribavirin, protease inhibitors, telaprevir, boceprevir.

**Бацких Сергей Николаевич** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора». Контактная информация: zdoc@mail.ru; 111123, Москва, ул. Новогиревская, д. 3а, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, научно-консультативный клиничко-диагностический центр  
**Batskikh Sergey N.** – MD, research associate, the Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. Contact information: zdoc@mail.ru; 111123, Moscow, Novogireyevskaya street, 3a, «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Scientific and Advisory Clinical Diagnostic Center

оправданным является применение в клинической практике обеих новых стратегий противовирусной терапии у больных ХГС.

**Ключевые слова:** гепатит С, противовирусная терапия, пегинтерферон- $\alpha$ , рибавирин, ингибиторы протеазы, телупревив, боцепревив.

С внедрением в клиническую практику двух новых препаратов из группы обратимых селективных ингибиторов сериновой протеазы NS3/4A вируса гепатита С (ВГС) сформировались и две новые стратегии противовирусной терапии (ПВТ) у больных, инфицированных 1-м генотипом вируса. Принципиальное отличие этих стратегий состоит в наличии или отсутствии так называемой «вводной фазы», суть которой заключается в применении на начальном этапе лечения комбинации только двух препаратов – пегилированного интерферона- $\alpha$  (PegIFN) и рибавирина (RBV), как правило, в течение 4 нед с последующим добавлением третьего компонента терапии – прямого противовирусного агента (см. рисунок).

Стратегия тройной терапии с вводной фазой предлагается в случае применения в качестве третьего агента препарата боцепревив (BOC). При выборе другого противовирусного средства прямого действия – телупревива (TVR) его рекомендуется использовать с первого дня лечения (вместе с PegIFN и RBV) [6, 10].

В этой статье обсуждаются преимущества и недостатки каждой из описанных схем ПВТ.

### Проблема резистентности при применении ингибиторов протеазы и вводная фаза

До появления новых схем тройной противовирусной терапии проблемы вирусной резистентности при лечении хронического гепатита С (ХГС) не существовало. Хотя около половины больных с 1-м генотипом ВГС не выздоравливали после применения комбинации PegIFN и RBV, отсутствие ответа не было связано с приобретением вирусом устойчивости к этим противо-

вирусным препаратам, поскольку их действие не ориентировано непосредственно на конкретные вирусные белки.

После внедрения в практику ингибиторов протеазы (ИП) для использования в комбинации с PegIFN и RBV у пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС, развитие вирусной резистентности к ИП стало одной из наиболее серьезных проблем, возникающих при применении этих препаратов.

Исследования III фазы как с телупревивом, так и с боцепревивом показали, что у большинства больных, не достигавших в результате ПВТ устойчивого вирусологического ответа (УВО), формируются аминокислотные замены, приводящие к развитию устойчивости вируса к ИП. В исследованиях с TVR у 74% пациентов, не достигших УВО, выявлялись устойчивые варианты вируса [13]. Интересно и то, что этот показатель варьировал в зависимости от подтипа ВГС: у больных с генотипом 1a частота развития резистентности была выше и составляла 84% по сравнению с 54% у лиц, инфицированных генотипом 1b. Подобная закономерность подтверждена и в исследованиях с BOC. Формирование резистентных штаммов во время неудачного лечения отмечено у 48% пациентов с генотипом 1a ВГС и у 40% больных с генотипом 1b [17]. Кроме того, в зависимости от подтипа ВГС отличались и конкретные варианты вирусных мутаций устойчивости.

Приведенные факты указывают на актуальность поиска средств для преодоления проблемы вирусной резистентности при лечении пациентов с использованием новых схем тройной терапии. Одним из таких средств может служить вводная фаза в начальном периоде тройной ПВТ.

Уменьшение риска развития резистентности путем снижения вирусной нагрузки перед добавлением ИП является главной идеей в стратегии тройной терапии с вводной фазой. В исследовании SPRINT-1 показано, что у не леченных ранее больных ХГС снижение вирусной нагрузки (в результате 4-недельного лечения комбинацией PegIFN и RBV) перед назначением боцепревива существенно уменьшает продукцию протеазорезистентных штаммов вируса в ходе тройной терапии и практически в 2 раза снижает



Новые схемы противовирусной терапии хронического гепатита С



вероятность вирусологического прорыва, улучшая таким образом шансы на достижение УВО [8].

### Значение вводной фазы в определении вероятного ответа на терапию

Применение стратегии тройной противовирусной терапии с вводной фазой может, очевидно, помочь в определении оптимальной схемы дальнейшего ведения пациента, прежде всего – выявить лиц, проведение которым ПВТ с добавлением ИП нецелесообразно.

Установлено, что от 25 до 47% не леченных ранее больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом вируса, достигают в результате терапии PegIFN и RBV быстрого вирусологического ответа и в дальнейшем в 77–89% случаев выздоравливают [4, 9, 15, 18]. Вероятно, у таких пациентов нет необходимости включать в схему ПВТ ингибитор вирусной протеазы, учитывая не только высокую эффективность двойной терапии, но и связанные с добавлением третьего препарата перспективы существенного увеличения стоимости лечения, а также риска развития нежелательных явлений.

С другой стороны, у безуспешно леченных ранее больных начало повторного курса с вводной фазы позволяет выявить тех лиц, которым добавление ИП к PegIFN и RBV не повышает шансы на выздоровление. Согласно результатам исследований RESPOND-2 и REALIZE, среди пациентов, не выздоровевших после комбинированной терапии PegIFN и RBV, значительно более высокая частота УВО после «перелечивания» с помощью новых трехкомпонентных схем наблюдалась у больных, которым 4-недельная вводная фаза обеспечивала снижение вирусной нагрузки на  $\geq 1\log_{10}$  от исходного уровня [1, 5].

Вместе с тем лишь  $1/3$  пациентов в указанных исследованиях достигала УВО, если снижение уровня РНК ВГС после вводной фазы составляло  $< 1\log_{10}$  от исходной величины. Данный факт ставит под сомнение целесообразность проведения таким больным повторного курса лечения с включением в схему препарата 1-го поколения из группы обратимых селективных ингибиторов сериновой протеазы ВГС. Это особенно касается лиц, демонстрировавших нулевой ответ на первичный курс лечения (PegIFN и RBV), поскольку подобная реакция на вводную терапию ассоциируется у них с минимальными шансами на выздоровление после повторного курса тройной ПВТ. Частота УВО в таком случае не превышает 15% (независимо от выбранного ИП).

### Нежелательные явления противовирусной терапии и вводная фаза

Важной целью, преследуемой врачом при начале ПВТ с вводной фазы, является достижение стабильного состояния больного перед добавлением третьего препарата. Не секрет, что к концу первого месяца терапии с применением PegIFN и RBV выраженность проявлений гриппоподобного синдрома обычно стихает. Назначение ингибитора вирусной протеазы не с первого дня курса лечения, а после улучшения самочувствия пациента обеспечивает более «плавное» вхождение больного в терапию с постепенным (поочередным) развитием нежелательных явлений. Такой подход позволяет предварительно оценить переносимость лечения и приверженность к нему.

Еще одна не очевидная, на первый взгляд, возможность, открывающаяся при использовании стратегии тройной ПВТ с вводной фазой, – это определение вероятного спектра клинически значимых нежелательных явлений и степени риска их развития, что, в конечном итоге, может предопределить выбор конкретного препарата из числа прямых противовирусных агентов.

Трехкомпонентная терапия с использованием ИП ассоциируется не только с расширением спектра нежелательных явлений, но и с существенным увеличением частоты возникновения некоторых из них. Так, добавление ВОС к PegIFN и RBV умножает риск развития анемии [2], а назначение TVR повышает вероятность различных кожных проявлений (сыпь, зуд и др.) [14]. В связи с этим для пациента, демонстрирующего в течение вводной фазы быстрое снижение уровня гемоглобина, выбор в качестве третьего компонента ПВТ боцепревира вряд ли будет оптимальным. В то же время для больного, у которого в первые недели лечения PegIFN и RBV появляются те или иные проблемы с кожей, представляется рискованным назначение теллапревира.

Видимо, вводная фаза может играть определенную роль в оценке и обеспечении безопасности при проведении тройной комбинированной ПВТ.

### Вводная фаза и тройная противовирусная терапия с теллапревиром

Положительные эффекты применения вводной фазы в виде уменьшения риска формирования протеазорезистентных штаммов вируса, снижения вероятности вирусологического прорыва в ходе терапии и повышения уровня УВО убедительно показаны в исследованиях II и III фазы с боцепревиром. Поэтому начало тройной терапии с вводной фазы в случае выбора в качестве третьего

препарата боцепревира считается на сегодняшний день обязательным.

Несколько иные закономерности наблюдаются при тройной противовирусной терапии с добавлением теллапревира, в связи с чем необходимость применения в этом случае вводной фазы, по-видимому, отсутствует.

В исследовании REALIZE показано, что у лиц, ранее безуспешно леченных PegIFN и RBV, частота формирования TVR-резистентных штаммов ВГС не зависит от наличия в схеме ПБТ вводной фазы и ответа на первичный курс терапии [3]. В том же исследовании установлено, что при выборе в качестве третьего агента TVR начало тройной противовирусной терапии с вводной фазы не повышает частоту УВО и не уменьшает риск рецидива [16].

Сомнительная целесообразность применения вводной фазы обусловлена, помимо прочего, вирусной кинетикой, характерной для комбинированной ПБТ с теллапревиром. Тройная терапия с TVR обеспечивает быстрое и стабильное снижение вирусной нагрузки (в среднем на  $5\log_{10}$  от исходного уровня – к концу 2-й недели лечения и почти на  $6\log_{10}$  – после 4 недель ПБТ), сохраняющееся на протяжении всего 12-недельного периода применения трех препаратов – независимо от того, получал раньше пациент терапию PegIFN и RBV или нет [11]. Такой мощный противовирусный эффект существенно снижает риск селекции протеазорезистентных вариантов вируса.

Высокая частота достижения быстрого вирусологического ответа является важной особенностью тройной терапии с теллапревиром (без вводной фазы). В исследовании ADVANCE у не леченных ранее больных неопределяемый уровень РНК ВГС, достигнутый к исходу 4-й недели и сохранившийся после 12 недель тройной терапии (TVR + PegIFN + RBV), отмечался в 58% случаев, тогда как в контрольной группе (PegIFN + RBV) лишь в 8% [7]. Такие оптимистичные показатели, регистрируемые в самом начале курса ПБТ, безусловно, способствуют повышению приверженности пациента к лечению. Особенно важно, что при таком ответе на терапию с применением TVR надежды на положительный исход, как правило, оправдываются. В том же исследовании у 89% больных, демонстрировавших авиремию на 4-й и 12-й неделях ПБТ, зафиксирован УВО. Описанные закономерности справедливы и для неуспешно леченных ранее пациентов. По данным исследования REALIZE, неопределяемый уровень РНК ВГС наблюдался лишь в 2% случаев после 4 недель терапии PegIFN и RBV, тогда как при тройной терапии (TVR + PegIFN + RBV) – у 57% больных, из которых 82% в дальнейшем достигли УВО [16].

Несомненным достоинством стратегии с применением вводной фазы является представляющаяся возможность выявления лиц, не нуждающихся во

включении в схему ПБТ селективного ингибитора вирусной протеазы. Вместе с тем у безуспешно леченных ранее пациентов скорость снижения вирусной нагрузки после вводной фазы уступает по предсказательной ценности имевшемуся вирусологическому ответу на первичный курс терапии PegIFN и RBV. В исследовании REALIZE у лиц, демонстрировавших снижение после вводной фазы вирусной нагрузки  $<1\log_{10}$  от исходного уровня, частота достижения УВО составила скромные 33%, а у пациентов со снижением РНК ВГС  $\geq 1\log_{10}$  – внушительные 82% [5]. Однако в первой группе низкая эффективность повторного курса ПБТ (15%) отмечена только у «нулевых ответчиков» на терапию PegIFN и RBV, в то время как у лиц с частичным ответом и рецидивом она составила 56 и 62% соответственно. У больных, отвечавших снижением вирусной нагрузки  $\geq 1\log_{10}$  за 4 недели повторного курса ПБТ, частота УВО оказалась очень высокой (94%) лишь в группе больных с рецидивом, а у «частичных» и «нулевых» ответчиков она составила 59 и 54% соответственно.

### Обсуждение результатов исследования

Стратегия тройной противовирусной терапии с применением вводной фазы, на первый взгляд, действительно, кажется более привлекательной. В некоторых европейских странах начало курса ПБТ с вводной фазы рекомендуется у отдельных категорий пациентов независимо от того, какой третий противовирусный препарат (ВОС или TVR) планируется к назначению [12].

Выявление лиц, не нуждающихся во включении в схему терапии селективного ингибитора сериновой протеазы ВГС 1-го поколения, вероятных «не ответчиков» на терапию, потенциальное уменьшение риска развития вирусной резистентности и повышение шансов на достижение УВО, предварительная оценка и обеспечение лучшей переносимости при проведении трехкомпонентной ПБТ – все это является очевидными достоинствами стратегии тройной терапии с вводной фазой, хорошо показанными в исследованиях с боцепревиром.

Однако реализация такой стратегии на практике в текущий момент представляется несколько затруднительной. Исследование крови больного на РНК ВГС высокочувствительным методом ПЦР, необходимое для констатации быстрого ответа, занимает обычно (в зависимости от возможностей лаборатории) от нескольких дней до нескольких недель. Соответственно на указанный период сдвигаются сроки принятия решения об оптимальной комбинации препаратов для продолжения ПБТ и увеличивается продолжительность вводной фазы.

В случае использования в качестве третьего противовирусного агента теллапревира доказа-

тельства преимуществ применения вводной фазы пока отсутствуют. В то же время установлено, что у лиц, ранее безуспешно леченных PegIFN и RBV, наличие в схеме терапии вводной фазы не влияет на частоту формирования вирусной резистентности, не повышает вероятность УВО и не уменьшает риск рецидива. Ответ на первичный курс терапии PegIFN и RBV более значим для прогнозирования успеха «перелечивания», чем снижение вирусной нагрузки после вводной фазы. Мощный противовирусный эффект тройной терапии с TVR, сопровождающийся высокой частотой достижения быстрого, а затем устойчивого ответа, способствует повышению приверженности пациента к лечению. Более высокий риск развития нежелательных явлений в первые недели трехкомпонентной терапии с теллапревиром (без вводной фазы) компенсируется в разы более короткой продолжительностью курса — 12 нед (TVR + PegIFN + RBV) по сравнению с 24 или 32 нед терапии (BOC + PegIFN + RBV) в зависимости от категории пациента.

Таким образом, учитывая очевидный положительный эффект от применения вводной фазы для схем с боцепревиrom и отсутствие доказательств необходимости начала тройной терапии

с 4-недельного курса PegIFN и RBV при использовании теллапревира, применение в клинической практике обеих новых стратегий противовирусной терапии у больных ХГС представляется на сегодняшний день оправданным. Дополнительные аргументы «за» или «против» указанных стратегий, вероятно, могли бы предоставить клинические исследования с применением вводной фазы перед назначением теллапревира у не леченных ранее пациентов.

## Заключение

С появлением двух новых препаратов из группы обратимых селективных ингибиторов сериновой протеазы вируса гепатита С существенно расширились лечебные возможности, поскольку эффективность противовирусной терапии как у не леченных ранее пациентов, так и у больных, не ответивших на первичный курс, намного возросла. И какую из новых стратегий ПВТ ни выбирали бы врачи, главное, чтобы этот выбор обеспечивал оптимальный путь к достижению основной цели — излечению больных хроническим гепатитом С.

## Список литературы

1. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E. et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364, N 13. — P. 1207–1217.
2. Boceprevir [package insert]. — 2012. [Available from: [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/v/victrelis/victrelis\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/victrelis/victrelis_pi.pdf)]
3. De M.S., Dierynck I., Ghys A. et al. Characterization of HCV variants in non-SVR patients in the REALIZE study suggests that telaprevir exhibits a consistent resistance profile irrespective of a lead-in // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 475. — A1202.
4. Ferenci P., Laferl H., Scherzer T.M. et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135, N 2. — P. 451–458.
5. Foster G.R., Zeuzem S., Andreone P. et al. Subanalyses of the telaprevir lead-in arm in the REALIZE study: response at week 4 is not a substitute for prior null response categorization // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 3–4. — A6.
6. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 54, N 4. — P. 1433–1444.
7. Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364, N 25. — P. 2405–2416.
8. Kwo P.Y., Lawitz E.J., McCone J. et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376. — P. 705–716.
9. Mangia A., Minerva N., Bacca D. et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 47, N 1. — P. 43–50.
10. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. Short guide to hepatitis C. — Flying Publisher, 2012. — 151 p. [Available from: <http://www.flyingpublisher.com/0011.php>].
11. Poordad F., McHutchison J.G., Shiffman M.L. et al. Early virological response profiles with telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve and treatment-experienced patients are similar // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 52 (suppl. 1). — P. 121–122. — A290.
12. Ramachandran P., Fraser A., Agarwal K. et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35, N 6. — P. 647–662.
13. Sullivan J.C., de Meyer S., Bartels D.J. et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 4–8.
14. Telaprevir [package insert]. — 2012. [Available from: [http://pi.vrtx.com/files/uspi\\_telaprevir.pdf](http://pi.vrtx.com/files/uspi_telaprevir.pdf)]
15. Yu M.L., Dai C.Y., Huang J.F. et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 47, N 6. — P. 1884–1893.
16. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364, N 25. — P. 2417–2428.
17. Zeuzem S., Barnard R.J., Howe J.A. et al. Boceprevir resistance-associated variants (RAVS) are observed more frequently in HCV (GT1)-infected patients with poor response to peginterferon alfa-2b/ribavirin // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54 (suppl. 1). — P. 4–5. — A9.
18. Zeuzem S., Buti M., Ferenci P. et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 44, N 1. — P. 97–103.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.28

## Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, М.В. Маевская<sup>1</sup>, П.О. Богомолов<sup>2</sup>, И.Г. Никитин<sup>3</sup>,  
А.О. Буеверов<sup>1</sup>, А.В. Лапшин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московский областной гепатологический центр

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

### Results of the ORION open comparative randomized trial: evaluation of efficacy of the Russian drugs Altevir and Phosphogliv in combined treatment of chronic hepatitis C

V.T. Ivashkin<sup>1</sup>, M.V. Mayevskaya<sup>1</sup>, P.O. Bogomolov<sup>2</sup>, I.G. Nikitin<sup>3</sup>, A.O. Buyeverov<sup>1</sup>, A.V. Lapshin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Vladimirsky Moscow regional research clinical institute, Moscow regional hepatological center

<sup>3</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian national research medical university»

**Маевская Марина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ  
**Mayevskaya Marina V.** — MD, PhD, professor of Vasilenko clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, 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: 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 of the Russian federation Ministry of Health and Social Development.

**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

**Никитин Игорь Геннадьевич** — доктор медицинских наук, проректор по учебной работе — первый проректор РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры госпитальной терапии. Контактная информация: nig@aha.ru

**Nikitin Igor G.** — MD, PhD, pro-rector for scientific activity — first pro-rector of the Pirogov Russian National Research Medical University, professor of chair of hospital therapy. Contact information: nig@aha.ru

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность применения препарата глицирризиновой кислоты «Фосфоглив»® в составе комбинированной терапии у больных *хроническим гепатитом С* (ХГС), ранее не получавших *противовирусную терапию* (ПВТ).

**Материал и методы.** В исследование были включены 80 амбулаторных пациентов в возрасте старше 18 лет с диагнозом ХГС, подтвержденным лабораторными и инструментальными методами. Больные в группе А (40 человек) до начала ПВТ получали фосфоглив *внутривенно* (в/в) по 2,5 г 5 раз в неделю на протяжении 4 нед, в последующие 4 нед он применялся в/в на фоне ПВТ Альтевиром® и рибавирином. Альтевир вводился подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином, дозированным по массе тела. По окончании введения фосфоглива пациентам назначали прием фосфоглива форте по 1 капсуле 3 раза в день совместно с продолжающейся ПВТ. Суммарная длительность терапии исследуемым препаратом для пациентов с 1-м генотипом HCV продолжалась 52 нед, со 2-м и 3-м генотипами – 28 нед. Больным группы Б фосфоглив не назначали, и они получали только стандартную ПВТ, соответствующую выявленному генотипу.

**Результаты.** Внутривенное введение фосфоглива, предшествовавшее началу стандартной ПВТ, привело к существенному снижению активности сывороточных трансаминаз в группе А, статистически значимо отличавшемся от исходного. У пациентов группы Б с одноименным генотипом HCV динамика уровня сывороточных трансаминаз до начала ПВТ отсутствовала.

Констатировано также достоверное снижение индекса гистологической активности у пациентов со 2/3 генотипом ХГС в обеих группах, причем изменение этого показателя в группе, получавшей стандартную ПВТ в комбинации с фосфогливом, было существенно более значительным по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию.

Статистически значимых различий по динамике вирусной нагрузки и частоте достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с одинаковым генотипом HCV между группами А и Б не выявлено. По частоте нежелательных явлений различия между группами также отсутствовали.

**Выводы.** Эффективность применения в лечении ХГС отечественного стандартного ИФН $\alpha$  альтевира в комбинации с рибавирином при 2-м и 3-м генотипах HCV, а также при 1-м генотипе HCV у пациентов с низкой вирусной нагрузкой можно расценивать как высокую. Добавление к терапии фосфоглива ведет к более быстрой положительной динамике биохимических и гистологических параметров.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, интерферон  $\alpha$ , рибавирин, глицирризиновая кислота, лечение.

**Aim of investigation.** To estimate efficacy and safety of application of «Phosphogliv»® (glycyrrhizinic acid) within combined therapy of patients with *chronic hepatitis C* (CHC) who received no previous *antiviral therapy* (AVT).

**Material and methods.** Overall 80 out-patients over 18 years of age with the diagnosis of CHC confirmed by laboratory and instrumental methods have been included in original study. Patients in group A ( $n=40$ ) prior to onset of AVT received phosphogliv intravenously (iv) 2,5 g 5 infusions per week for 4 wks, in the subsequent 4 wks it was applied iv on a background of AVT by Altevir® and ribavirin. Altevir was injected subcutaneously in a dose of 3 million IU 3 times per week in combination to ribavirin dosed according to body weight. After the termination of phosphogliv infusions oral intake of phosphogliv forte of 1 capsule tid along with ongoing AVT was prescribed to patients. Total duration of treatment by studied drug for the 1-st HCV genotype patients was 52 wks, with 2nd and 3rd genotypes – 28 wks. The patient of the group B received no phosphogliv treatment, they received only standard AVT according to revealed virus genotype.

**Results.** Intravenous injection of phosphogliv, prior to beginning of standard AVT, resulted in essential decrease of serum transaminase activity in group A, that was statistically significantly different from initial level. In group B patients with same HCV genotype no dynamics of serum transaminases level prior to AVT was found.

Significant decrease of histological activity index in patients with 2/3 genotype of CHC in both groups and change of this score in the group, that received standard AVT in combination to phosphogliv was revealed as well, was much more significant in comparison to the group receiving standard treatment alone.

Statistically significant differences in dynamics of viral load and frequency of achievement of sustained virologic response in patients with identical HCV genotype between groups A and B was revealed. No difference in adverse events rate of between groups was observed.

**Conclusions.** Efficacy of domestic standard IFN- $\alpha$  altevir in combination to ribavirin in CHC treatment at 2nd and 3rd HCV genotypes, and at 1-st genotype HCV in patients with low viral load as well can be considered as high. Addition of phosphogliv to treatment leads to more rapid improvement of biochemical and histological scores.

**Key words:** chronic hepatitis C, interferon  $\alpha$ , ribavirin, glycyrrhizinic acid, treatment.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении *хронического гепатита С* (ХГС), эта нозология остается актуальной проблемой как мирового, так и отечественного здравоохранения [4]. Помимо устойчивости некоторых вариантов HCV-инфекции к противовирусным препаратам и несвоевременной диагностики, немаловажным представляется экономический аспект. Высокая стоимость *противовирусной терапии* (ПВТ) больных ХГС в условиях недостаточной государственной поддержки и слабого развития страховой медицины сегодня в большинстве случаев тяжелым бременем ложится непосредственно на пациента. Внедрение тройных схем с ингибиторами вирусной протеазы/полимеразы, разработанных, в первую очередь, для 1-го генотипа HCV, сопряжено, наряду с существенным повышением эффективности лечения, с еще большим удорожанием и вероятностью дополнительных побочных эффектов [5, 6].

Терапия больных ХГС базируется на комбинированном использовании рекомбинантного *интерферона  $\alpha$*  (ИФНа) и синтетического нуклеозида рибавирина [12, 28, 34]. Применение *пегилированных ИФНа* (ПегИФНа) позволило достичь впечатляющих результатов, однако высокая стоимость курсового лечения значительно ограничивает использование данных препаратов. В связи с этим, особенно у больных с 2-м и 3-м генотипами HCV, сохраняет значение схема комбинированной терапии, основанная на использовании так называемых стандартных («короткого действия») ИФН.

В рамках региональной программы по лечению вирусных гепатитов, действующей в Московской области с 2008 г., только каждый 5-й больной ХГС получает терапию ПегИФНа. Это пациенты, инфицированные 1-м генотипом вируса с высокой вирусной нагрузкой и выраженным фиброзом, т. е. те, у которых вряд ли можно ожидать высокую вероятность ответа на терапию стандартным ИФНа. По данным крупнейшего мета-анализа, частота *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) у инфицированных HCV с 1-м генотипом и высокой вирусемией (более 600 000 МЕ/мл, или 2 000 000 копий/мл) составила 53% при применении ПегИФНа и 41% при применении стандартного ИФНа в комбинации с рибавирином ( $p < 0,003$ ). В случае низкой вирусемии эти значения составили 62 и 52% соответственно ( $p < 0,04$ ) [37]. Лечение стандартным ИФНа в комбинации с рибавирином при 2-м и 3-м генотипах HCV позволяет достичь УВО у 70–95% больных [1–3, 7, 11, 19, 20].

Ввиду повсеместной распространенности хронической HCV-инфекции и потенциально высокого риска формирования инвалидизирующих осложнений чрезвычайно актуальной представляется апробация эффективных схем терапии, базирующихся на применении отечественных противовирусных средств, а также изучение эффек-

тивности влияния комбинированной терапии с использованием адьювантных препаратов, обладающих гепатотропным действием, например глицирризиновой кислоты [10]. Препараты глицирризиновой кислоты применяются для лечения заболеваний печени в странах Азии, в первую очередь в Японии, более 30 лет. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что назначение глицирризиновой кислоты больным ХГС приводит к уменьшению выраженности некротических и воспалительных изменений и улучшению функциональных тестов печени у значительной части пациентов. Указанные свойства выявлены в том числе и у лиц, не ответивших на терапию интерферонами [14, 27, 31, 35].

Эффект глицирризиновой кислоты прежде всего обусловлен противовоспалительным действием и уменьшением повреждения печеночных клеток. Ее противовоспалительная активность реализуется путем прямого связывания молекулы с компонентами клеточной мембраны, в частности с липокортином I или такими ферментами, как фосфолипаза-A2, которая является иницирующим ферментом в системе метаболизма арахидоновой кислоты, и липооксигеназа, участвующая в продукции медиаторов воспаления. Глицирризиновая кислота селективно ингибирует активацию фосфорилирования этих ферментов [17, 26, 30]. Кроме того, глицирризиновая кислота и ее производные способны подавлять продукцию воспалительных хемокинов IL-8 и эотаксина I, являющихся мощными хемоаттрактантами лейкоцитов в процессе воспаления [22]. Гистологические и биохимические исследования свидетельствуют, что введение глицирризиновой кислоты восстанавливает функциональную активность клеток печени у больных острыми и хроническими гепатитами. В нескольких исследованиях показано, что длительное ее применение уменьшает частоту развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) [14, 18, 19, 36].

В настоящей статье представлены результаты клинического исследования по протоколу РНГ-МЗ/Р01-09 ОРИОН «Открытое сравнительное рандомизированное исследование применения препарата Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С», проведенного в период с 2009 по 2012 г. Разрешение на проведение исследования выдано регуляторными органами РФ в соответствии с действующими национальными нормативно-правовыми документами. Клиническое исследование было выполнено под научным руководством академика РАМН, профессора, доктора медицинских наук В.Т. Ивашкина.

**Цель** исследования — оценить эффективность и безопасность применения препарата глицирризиновой кислоты «Фосфоглив»<sup>®</sup> в составе комбинированной терапии у больных ХГС, ранее не

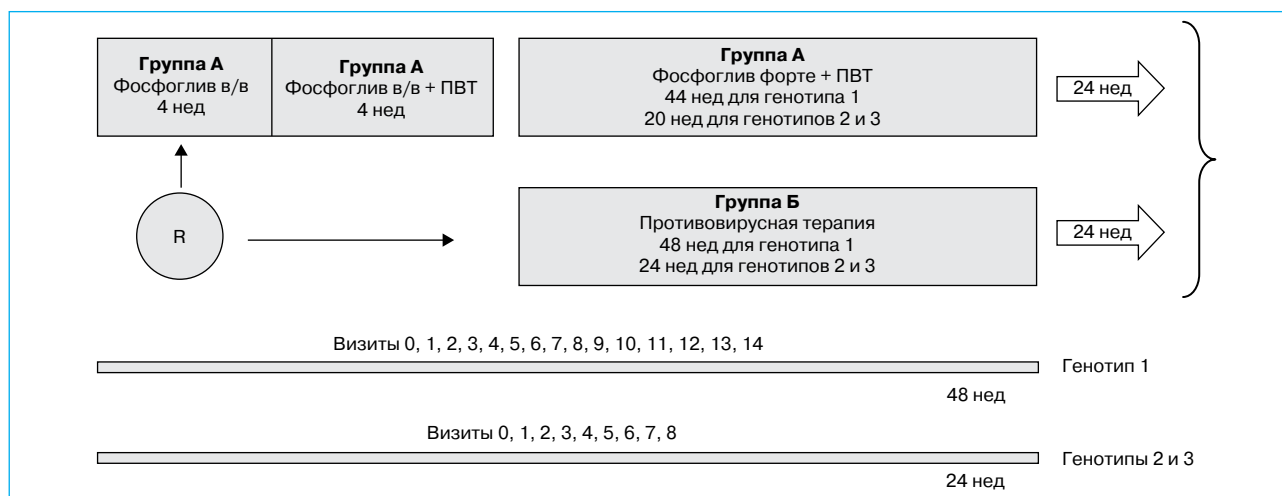


Рис. 1. Общая схема дизайна исследования

получавших противовирусную терапию. Для этого были определены следующие задачи: сравнить биохимический ответ на лечение больных ХГС комбинацией фосфоглива и ПВТ и только ПВТ; оценить вирусологический ответ (при помощи ПЦР на РНК вируса) на применение комбинации фосфоглива и ПВТ и только ПВТ; сравнить гистологический ответ (*индекс гистологической активности* — ИГА и степень фиброза) на лечение комбинацией фосфоглива и ПВТ и только ПВТ.

### Материал и методы исследования

Клиническое исследование проводилось в 3 российских клинических центрах: ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

(МОНИКИ); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ, университетская клиническая больница № 2, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; Центральная клиническая больница РАН.

Дизайн исследования — открытое, многоцентровое, сравнительное, рандомизированное клиническое исследование IV фазы.

В исследование были включены 80 амбулаторных пациентов в возрасте старше 18 лет с диагнозом ХГС, подтвержденным лабораторными и инструментальными методами: положительная ПЦР на РНК вируса гепатита С, зарегистрированная не менее 6 мес назад; уровень АлАТ выше верхней границы нормы; индекс фиброза

Таблица 1

Клинико-антропометрическая характеристика пациентов на момент включения в исследование ( $M \pm SD$ )

Показатель	Группа А		Группа Б		p	
	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV
Количество пациентов	20	20	20	20		
Соотношение мужчины/женщины, %	85/15	75/25	55/45	55/45		
Возраст, лет	38,5±9,6 (24,0–55,0)	32,9±9,6 (19,0–64,0)	34,9±9,3 (21,0–55,0)	32,3±8,0 (20,0–52,0)	0,231	0,831
ИГА, усл. ед.	2,7±2,6 (0,0–8,0)	4,4±3,2 (0,0–10,0)	2,3±2,4 (0,0–11,0)	3,4±3,5 (1,0–11,0)	0,064	0,059
Степень фиброза, усл. ед.	1,0±0,0 (1,0–1,0)	1,5±0,7 (1,0–3,0)	1,0±0,0 (1,0–1,0)	1,3±0,5 (1,0–2,0)	0,703	0,418
Рост, см	179,3±6,7	179,1±7,5	172,0±8,2	172,9±8,5	0,892	0,619
ИМТ (скрининг), кг/м <sup>2</sup>	24,77±2,34	24,65±3,87	24,41±3,41	23,72±3,29	0,703	0,418
Стаж заболевания, лет	1,1±0,6 (0,5–2,8)	2,0±2,4 (0,5–9,9)	1,2±0,7 (0,5–3,6)	2,0±2,3 (0,3–7,6)	0,792	0,973

**Примечание.**  $M$  — среднее;  $SD$  — стандартное отклонение; в скобках — диапазон значений показателей от минимального до максимального; p — значение согласно  $t$ -критерию Стьюдента для независимых групп (между значениями в группах А и Б по соответствующей строке таблицы).

Таблица 2

Вирусная нагрузка у пациентов на момент включения в исследование ( $M \pm SD$ )

Единица измерения	Группа А		Группа Б		p	
	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV
Копий РНК/мл, $\times 10^6$	3,705 $\pm$ 5,630 (0,055–23,000)	2,797 $\pm$ 3,988 (0,130–15,000)	1,606 $\pm$ 2,279 (0,062–9,700)	2,157 $\pm$ 2,772 (0,002–9,000)	0,131	0,559
Копий РНК/мл, $\log_{10}$ (HCV–RNA)	6,155 $\pm$ 0,671 (4,740–7,362)	6,045 $\pm$ 0,612 (5,114–7,176)	5,864 $\pm$ 0,593 (4,792–6,987)	5,768 $\pm$ 0,999 (3,230–6,954)	0,154	0,297

**Примечание.** То же, что в табл. 1.

Таблица 3

Биохимические показатели крови пациентов при включении в исследование ( $M \pm SD$ )

Показатель	Группа А		Группа Б		p	
	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV	Генотип 1 HCV	Генотип 2/3 HCV
АлАТ, ЕД/л	86,1 $\pm$ 36,8	135,5 $\pm$ 108,5	81,5 $\pm$ 49,5	91,1 $\pm$ 39,2	0,740	0,093
АсАТ, ЕД/л	56,8 $\pm$ 21,0	78,8 $\pm$ 61,2	55,6 $\pm$ 34,7	63,9 $\pm$ 27,2	0,900	0,324
Билирубин, мкмоль/л:						
общий	20,9 $\pm$ 16,7	20,5 $\pm$ 11,4	19,6 $\pm$ 9,2	19,5 $\pm$ 10,9	0,759	0,759
прямой	5,1 $\pm$ 2,9	4,8 $\pm$ 2,5	4,8 $\pm$ 1,4	4,5 $\pm$ 2,2	0,691	0,777
Холестерин, ммоль/л	4,61 $\pm$ 1,20	4,21 $\pm$ 1,41	4,67 $\pm$ 0,96	3,94 $\pm$ 1,03	0,850	0,486
Фосфатаза щелочная, ЕД/л	61 $\pm$ 19	55 $\pm$ 18	55 $\pm$ 16	44 $\pm$ 10	0,271	0,032
Ферритин, мкг/л	132,8 $\pm$ 67,5	151,6 $\pm$ 99,8	78,2 $\pm$ 66,3	121,9 $\pm$ 80,6	0,014	0,306
$\gamma$ -глутамилтрансфераза, ЕД/л	73 $\pm$ 70	54 $\pm$ 32	50 $\pm$ 38	44 $\pm$ 33	0,205	0,354
Креатинин, мкмоль/л	86 $\pm$ 10	89 $\pm$ 12	82 $\pm$ 8	86 $\pm$ 11	0,152	0,368
Мочевина, ммоль/л	5,19 $\pm$ 1,04	4,70 $\pm$ 0,89	5,01 $\pm$ 1,19	4,51 $\pm$ 1,24	0,596	0,578
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,85 $\pm$ 0,89	4,93 $\pm$ 0,70	4,70 $\pm$ 0,55	4,64 $\pm$ 0,57	0,549	0,156
Белок общий, г/л	77,9 $\pm$ 3,9	79,9 $\pm$ 3,6	79,3 $\pm$ 4,8	81,4 $\pm$ 4,7	0,325	0,274
Альбумин, г/л	47,7 $\pm$ 2,1	46,8 $\pm$ 2,3	47,5 $\pm$ 2,4	48,0 $\pm$ 1,9	0,863	0,077
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	395,4 $\pm$ 77,0	351,1 $\pm$ 63,6	357,2 $\pm$ 61,7	367,3 $\pm$ 74,8	0,092	0,464
Железо, мкмоль/л	22,26 $\pm$ 9,94	23,67 $\pm$ 10,16	24,91 $\pm$ 9,04	21,85 $\pm$ 7,54	0,384	0,526
Калий, ммоль/л	4,3 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,3	0,513	0,570
Натрий, ммоль/л	140,2 $\pm$ 2,8	141,6 $\pm$ 3,5	140,9 $\pm$ 2,6	141,5 $\pm$ 3,5	0,385	0,964
Хлор, ммоль/л	99,4 $\pm$ 3,7	100,3 $\pm$ 3,2	99,3 $\pm$ 3,4	100,3 $\pm$ 3,2	0,930	0,961

**Примечание.** То же, что в табл. 1.

по шкале METAVIR не более 3 по данным пункционной биопсии печени, выполненной в течение предыдущих 12 мес.

Пациенты были рандомизированы в две группы по 40 человек в каждой (рис. 1):

группа А – получавшие терапию препаратом Фосфоглив® совместно со стандартной ПВТ (Альтевир® + рибавирин);

группа Б – получавшие только стандартную ПВТ.

Пациенты в каждой группе стратифицировались по генотипам вируса HCV.

На момент начала исследования между группами не зарегистрировано достоверных различий по антропометрическим, демографическим характеристикам, основным витальным и функцио-

нальным показателям, диагнозу и продолжительности заболевания (табл. 1). Не было выявлено статистически значимых различий по показателю вирусной нагрузки между больными групп А и Б с одинаковым генотипом HCV (табл. 2). Основные биохимические показатели крови пациентов обеих групп на момент включения в исследование приведены в табл. 3.

Пациентам в группе А до начала ПВТ *внутривенно* (в/в) вводили раствор фосфоглива лиофилизата по 2,5 г 5 раз в неделю на протяжении 4 нед, в последующие 4 нед он применялся в/в на фоне ПВТ альтевиром и рибавирином. Альтевир вводили подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином (1200 мг/день больным с массой тела более 75 кг, 1000 мг/день



Таблица 4

Динамика уровней АлАТ и АсАТ у пациентов групп А и Б

Показатель	Группа А				Тест ANOVA Фридмана	
	Условие	<i>n</i>	<i>M</i> ( <i>SD</i> )	Ме (q25; q75)	$\chi^2$	<i>p</i>
АлАТ	Группа А					
	Скрининг	26	113,9 (89,0)	97,5 (72,0; 128,0)	93,33	0,00000
	Визит 1 (старт ПВТ)	26	71,2 (39,8)	60,5 (48,0; 70,0)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	26	36,5 (24,0)	30,5 (24,0; 42,0)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	26	27,2 (11,3)	24,0 (20,0; 34,0)		
	Конец ПВТ	26	24,0 (13,4)	20,0 (17,0; 25,0)		
	Визит FU2	26	30,1 (31,1)	18,5 (16,0; 29,0)		
	Группа Б					
	Скрининг	25	92,0 (52,3)	70,0 (56,0; 114,0)	87,31	0,00000
	Визит 1 (старт ПВТ)	25	92,7 (61,6)	84,0 (55,0; 101,0)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	25	46,2 (35,2)	37,0 (24,0; 55,0)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	25	36,4 (23,3)	25,0 (19,0; 43,0)		
Конец ПВТ	25	31,8 (45,6)	18,0 (14,0; 29,0)			
Визит FU2	25	21,0 (15,7)	15,0 (13,0; 20,0)			
АсАТ	Группа А					
	Скрининг	26	70,3 (51,3)	62,0 (46,0; 75,0)	84,62	0,00000
	Визит 1 (старт ПВТ)	26	42,3 (22,9)	34,5 (29,0; 55,0)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	26	29,0 (18,4)	24,0 (20,0; 33,0)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	26	24,5 (10,6)	21,0 (17,0; 27,0)		
	Конец ПВТ	26	22,7 (8,0)	20,0 (16,0; 27,0)		
	Визит FU2	26	23,5 (16,0)	19,5 (17,0; 23,0)		
	Группа Б					
	Скрининг	25	61,7 (36,9)	50,0 (36,0; 65,0)	85,51	0,00000
	Визит 1 (старт ПВТ)	25	66,6 (56,0)	48,0 (36,0; 75,0)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	25	32,9 (16,3)	28,0 (23,0; 39,0)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	25	29,7 (13,5)	24,0 (20,0; 35,0)		
Конец ПВТ	25	28,2 (22,3)	21,0 (19,0; 24,0)			
Визит FU2	25	22,1 (9,3)	19,0 (17,0; 22,0)			

**Примечание.** *M* – среднее; *SD* – стандартное отклонение; *p* – значение согласно *t*-критерию Стьюдента для независимых групп (между значениями в группах А и Б по соответствующей строке таблицы). Визит FU2 – заключительный визит через 24 нед после окончания ПВТ.

больным с массой тела менее или равной 75 кг). По окончании в/в введения пациентам назначали прием Фосфоглива® форте по 1 капсуле 3 раза в день совместно с продолжающейся ПВТ. Лечение фосфогливом форте больных с 1-м генотипом HCV продолжалось 44 нед, а со 2-м и 3-м генотипами – 20 нед. Суммарная длительность терапии исследуемым препаратом для пациентов с 1-м генотипом HCV продолжалась 52 нед, со 2-м и 3-м генотипами – 28 нед.

Больным группы Б фосфоглив не назначали, и они получали только стандартную ПВТ, соответствующую выявленному генотипу.

Оценка эффективности терапии осуществлялась по следующим критериям.

- Биохимический ответ (динамика уровня сывороточных трансаминаз).

- Вирусологический ответ (снижение вирусной нагрузки HCV–РНК не менее чем в 100 раз от исходной – частичный ответ, снижение до неопределяемого уровня – полный ответ).

- Гистологический ответ – уменьшение ИГА и степени фиброза после завершения лечения. Оценка гистологического ответа проводилась на основании сравнения результатов пункционной биопсии печени, выполнявшейся дважды – до начала терапии (но не более чем за 12 мес до включения в исследование) и через 24 нед после завершения ПВТ в соответствующих группах (на визите FU2). Оценка осуществлялась в соответствии со шкалой METAVIR.

Оценивались также частота, характер, выраженность и длительность нежелательных явлений на фоне применения изучавшегося препарата.

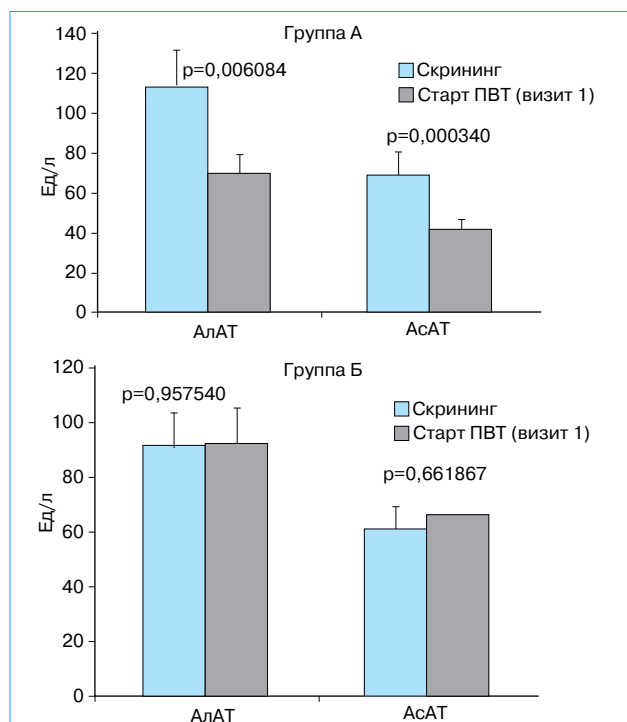


Рис. 2. Изменение активности сывороточных трансаминаз у пациентов группы А на фоне монотерапии фосфогливом и у пациентов группы Б до начала противовирусной терапии

## Результаты исследования

### Биохимический ответ

В ходе исследования выявлено статистически значимое снижение сывороточных уровней АлАТ и АсАТ по сравнению со скрининговым визитом у пациентов групп А и Б вне зависимости от генотипа HCV (табл. 4).

В группе А достигнут ранний стабильный биохимический ответ. Внутривенное введение фосфоглива в дозе 2,5 г 5 раз в неделю в течение 4 нед, предшествовавшее стандартной ПВТ, привело к существенному снижению уровня сывороточных трансаминаз:

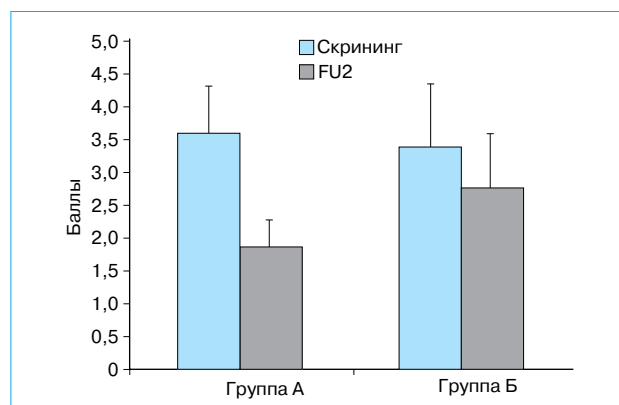


Рис. 3. Динамика среднего индекса гистологической активности в результате проведенного лечения у пациентов со 2/3 генотипом HCV. FU2 – заключительный визит, проводившийся через 24 нед после окончания ПВТ с целью оценки достижения УВО

к моменту начала ПВТ в этой группе он статистически значимо отличался от исходного. У пациентов группы Б с одноименным генотипом HCV динамика активности сывороточных трансаминаз до начала противовирусной терапии отсутствовала (рис. 2).

### Гистологический ответ

Динамическая оценка гистологического ответа выявила достоверное снижение ИГА у пациентов со 2/3 генотипом ХГС в обеих группах (табл. 5), причем изменение этого показателя в группе, получавшей стандартную ПВТ в комбинации с фосфогливом, было существенно большим по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию (рис. 3).

У пациентов с улучшением показателя ИГА (уменьшение  $\geq 1$  балл) степень снижения зависела от получаемой терапии и составила 3,07 в группе, получавшей комбинацию ПВТ с фосфогливом, и 1,73 в группе, получавшей только ПВТ, с тенденцией к статистической достоверности.

В группе А, получавшей фосфоглив и противовирусную терапию, у пациентов с генотипом 2/3

Таблица 5

Средний индекс гистологической активности  $M$  ( $SD$ ) до начала исследования и через 24 нед после окончания ПВТ в зависимости от генотипа HCV, усл. ед.

Генотип HCV	Визит	$n$	Группа А	$n$	Группа Б	$p$
Генотип 1	Скрининг	10	3,6 (3,4)	10	3,2 (2,9)	0,780524
	Визит FU2	10	2,7 (2,4) $p=0,214639$	10	1,9 (2,4) $p=0,183291$	0,464232
Генотип 2/3	Скрининг	16	3,6 (2,9)	15	3,4 (3,7)	0,852585
	Визит FU2	16	1,9 (1,5) $p=0,038892$	15	2,8 (3,0) $p=0,033467$	0,308343

**Примечание.**  $n$  – число наблюдений;  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение;  $p$  – значение согласно  $t$ -критерию Стьюдента (для зависимых совокупностей – в столбце «Группа А» и «Группа Б» по сравнению с визитом скрининга; для независимых групп – в отдельном столбце, между значениями в группах А и Б по соответствующей строке таблицы). FU2 – заключительный визит через 24 нед после окончания ПВТ.

Таблица 6

Средняя степень фиброза  $M (SD)$  до начала исследования и через 24 нед после окончания ПВТ в зависимости от генотипа HCV, усл. ед.

Генотип HCV	Визит	$n$	Группа А	$n$	Группа Б	$p$
Генотип 1	Скрининг	19	1,0 (0,0)	20	1,0 (0,0)	0,351
	Визит FU2	10	1,0 (0,0) $p=1,000$	10	1,2 (0,4) $p=0,168$	0,151
Генотип 2/3	Скрининг	20	1,5 (0,7)	20	1,3 (0,5)	0,290
	Визит FU2	16	1,3 (0,4) $p=0,054$	15	1,2 (0,4) $p=0,582$	0,749

**Примечание.** То же, что в табл. 5.

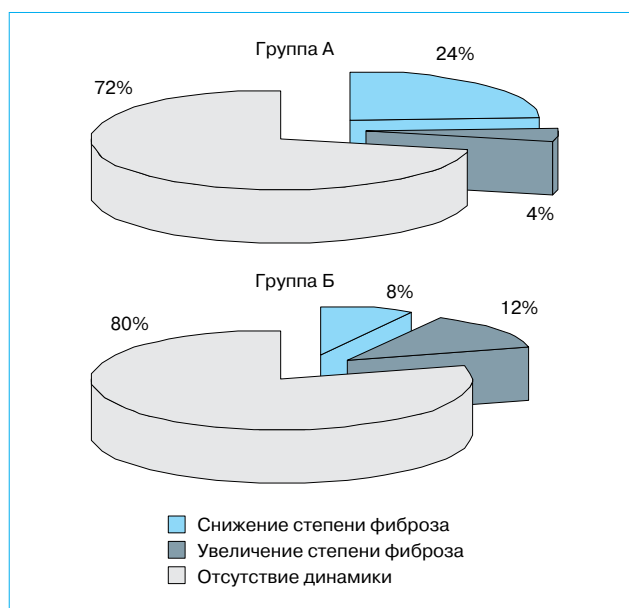


Рис. 4. Доля пациентов с изменением степени фиброза в группах А и Б при сравнении показателей до начала исследования и через 24 нед после окончания ПВТ

HCV наблюдалась позитивная динамика относительно визита скрининга по среднему показателю степени фиброза, имевшая стойкую тенденцию к статистической достоверности. В группе Б таких изменений не наблюдалось (табл. 6).

Снижение степени фиброза наблюдалось у 24% пациентов (6 человек) группы А, тогда как в группе Б – только у 8% (2 человека). Увеличение этого показателя произошло соответственно у 4% (1 человек) и 12% (3 человека) – рис. 4.

### Вирусологический ответ

В обеих группах лечение стандартным ИФНа альтевиrom в комбинации с рибавирином было высокоэффективным. Между пациентами групп А и Б с одинаковым генотипом HCV статистически значимых различий по динамике вирусной нагрузки и частоте достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) не выявлено.

УВО был достигнут в группе А со 2/3 генотипом HCV у 94% больных, а в группе Б – у 84%. Столь высокие значения получены на популяции пациентов, завершивших исследование и прошедших все процедуры протокола в полном объеме. Из анализа были исключены лица, выбывшие из исследования вследствие административных причин (отзыв информированного согласия, нарушение процедур протокола и др.). Количество больных, выведенных из исследования по неэффективности ПВТ, было сопоставимо в обеих группах.

У обследованных с 1-м генотипом HCV в сравниваемых группах получены близкие результаты по достижению УВО: в группе А – у 53%, в группе Б – у 61%. Обращает внимание то, что исходная вирусная нагрузка у пациентов группы Б была существенно ниже –  $1,6 \pm 2,3$  копий РНК/мл  $\times 10^6$ , а для группы А на визите скрининга она составила  $3,7 \pm 5,6$  копий РНК/мл  $\times 10^6$ . Таким образом, полученные результаты подтверждают роль исходного уровня вирусной нагрузки как предиктора эффективности лечения. Для пациентов с 1-м генотипом терапия стандартными интерферонами более эффективна при изначально низкой вирусной нагрузке [37].

Учитывая данные, полученные М.Р. Manns и соавт. [21], о достоверном замедлении прогрессирования ХГС у пациентов, не ответивших на стандартную ПВТ, нами при введении препарата глицирризиновой кислоты был проведен дополнительный анализ динамики маркёров воспалительно-некротической активности в ткани печени у больных, выбывших из исследования из-за отсутствия ответа на ПВТ. Всего из исследования по этой причине выбыло 15 человек. У 55% пациентов, получавших комбинацию фосфоглива и ПВТ и не ответивших на ПВТ, произошло уменьшение выраженности воспалительно-некротического процесса (снижение уровня АлАТ на 50% и более). В группе, получавшей только ПВТ, подобное улучшение наблюдалось значительно реже (в 17% случаев).

## Оценка безопасности терапии

Ни один пациент не выбыл из исследования вследствие развития нежелательных явлений, имеющих обоснованную причинно-следственную связь с исследуемым препаратом. Статистических различий между лечебными группами по частоте зарегистрированных нежелательных эффектов не выявлено.

Отмеченные нежелательные реакции были невыраженными, завершились без каких-либо последствий и не требовали отмены или изменения дозы фосфоглива или препаратов стандартной ПВТ. Оценивая влияние проводимой терапии на основные витальные показатели, показатели общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи у пациентов групп А и Б, можно констатировать, что наблюдавшиеся нежелательные явления, связанные с получаемым лечением, были предсказуемым следствием проводимой активной противовирусной терапии.

Ни у кого не обнаружено серьезных нежелательных реакций, имевших какую-либо причинно-следственную связь с приемом фосфоглива. В группе пациентов, получавших данный препарат, не отмечено ни одного непредвиденного нежелательного явления.

Для оценки влияния терапии фосфогливом на частоту появления побочных эффектов ПВТ, связанных с ухудшением нутритивного статуса и метаболическими нарушениями, дополнительно определялись динамика массы тела пациентов, частота развития анорексии, воздействие проводимого лечения на уровень гемоглобина в крови. Выявлено, что у обследуемых группы А на момент окончания ПВТ имелась меньшая потеря массы тела, причем для больных с 1-м генотипом HCV эти различия были статистически достоверны (на этапе скрининга в группе А изучавшийся показатель составил 78,7 кг, в группе Б — 72,5 кг, к окончанию ПВТ — 76 и 63,6 кг соответственно). Также установлено, что в группе А в сравнении с группой Б на момент завершения ПВТ значительно реже встречалось падение уровня гемоглобина ниже нормы (у 18 и 29% пациентов соответственно). Анорексия в группе, получавшей комбинацию фосфоглива и ПВТ, обнаруживалась в 3 раза реже (у 4% пациентов в группе А и у 12% — в группе Б).

## Обсуждение результатов исследования

Полученные результаты свидетельствуют, что препарат Фосфоглив® как дополнение к стандартной противовирусной терапии оказывает комплексное воздействие на течение ХГС, повышая эффективность и безопасность лечения. Выявлены статистически значимые преимущества в группе пациентов, получавших стандартную противови-

русную терапию в комбинации с фосфогливом по динамике биохимических показателей активности воспалительного процесса в печени, значениям индекса гистологической активности и степени фиброза.

Ранний устойчивый биохимический ответ проявлялся достоверным снижением уровня АлАТ уже на 2-й неделе терапии, в то время как в группе контроля подобных изменений не наблюдалось. Указанные свойства глицирризиновой кислоты при заболеваниях печени были неоднократно продемонстрированы в качественных зарубежных клинических исследованиях. Например, в ходе недавнего широкомасштабного клинического исследования эффективности и безопасности длительного применения глицирризиновой кислоты показано, что в результате ее 12-недельного внутривенного введения больным ХГС, не ответившим на стандартную ПВТ, доля пациентов со снижением уровня АлАТ на  $\geq 50\%$  в 4 раза превышает таковую среди получавших плацебо [21].

Известно, что АлАТ является биохимическим маркером воспалительно-некротической активности в ткани печени [32]. Стойкое повышение ее уровня коррелирует с прогрессированием болезни, приводящим к таким серьезным осложнениям, как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома [18, 24]. В исследовании Y. Rino и соавт. обнаружено устойчивое снижение у больных ХГС повышенного уровня АлАТ при применении глицирризиновой кислоты, уменьшавшее опасность развития ГЦК более чем на 20% [28]. В другом исследовании был проведен ретроспективный анализ данных 1249 пациентов с ХГС для оценки влияния терапии глицирризином на риск развития ГЦК в случаях резистентности к терапии интерфероном. По наблюдениям авторов, применение глицирризина значительно снижало возможность развития ГЦК у этой категории больных [18].

Согласно полученным нами данным, применение у больных ХГС фосфоглива в дополнение к стандартной ПВТ способствует более значимому по сравнению с контрольной группой уменьшению воспалительно-некротических изменений и снижению степени фибротического поражения печени, что соответствует результатам ранее проведенных экспериментальных и клинических исследований. На опытной модели фиброза печени крыс показана способность глицирризина уменьшать прогрессирование фиброза [25]. В ходе ряда рандомизированных исследований было выявлено, что при хронических вирусных гепатитах прием глицирризина приводит к улучшению гистологической картины ткани печени по сравнению с плацебо [23, 33]. По наблюдениям M.P. Manns и соавт., даже среди пациентов, ранее не ответивших на ПВТ, снижение воспалительно-некротических проявлений после 52-недельного цикла введения глицирризиновой кислоты составило 45% [21].

Поиск средств, которые могли бы приостановить или замедлить прогрессирование фиброза у больных, не ответивших на противовирусную терапию или имеющих противопоказания к ее применению, является очень важным, так как доля таких пациентов весьма значительна. Попытка использовать в этих случаях низкие дозы пегилированного интерферона не увенчалась успехом [13, 15]. На сегодняшний день в крупном многоцентровом международном исследовании с участием пациентов европейской расы доказано, что у больных ХГС препараты глицирризиновой кислоты имеют патогенетическое и клиническое обоснование для применения в качестве замедляющей прогрессирование заболевания терапии при отсутствии ответа на стандартную ПВТ или наличии противопоказаний к ее назначению [18].

Интересные результаты получены нами при оценке безопасности лечения в исследуемых группах. В целом нежелательные явления, зафиксированные в группах А и Б, не различались между собой по частоте и выраженности и соответствовали профилю безопасности проводимой ПВТ. При оценке влияния проводимого лечения на массу тела, статус питания и связанные с нутритивным статусом параметры крови было выявлено, что в группе, получавшей фосфоглив, на момент окончания ПВТ потеря массы тела, являющаяся типичной побочной реакцией на терапию интерферонами, выражена меньше, причем для пациентов с 1-м генотипом HCV эти различия статистически достоверны. Кроме того, в группе, получавшей фосфоглив, значительно реже отмечались снижение уровня гемоглобина ниже нормы (18 и 29% соответственно) и анорексия. Такое влияние препарата можно объяснить метаболическими эффек-

тами его компонентов (как глицирризиновой кислоты, так и фосфолипидов). Учитывая, что снижение массы тела является частым неблагоприятным проявлением ПВТ, возможность его коррекции относится к числу важных преимуществ препарата «Фосфоглив».

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности лечения отечественным стандартным ИФН $\alpha$  Альтевиром<sup>®</sup> в комбинации с рибавирином в качестве стандартной противовирусной терапии хронического гепатита С при 2-м и 3-м генотипах, а также при 1-м генотипе HCV у пациентов с низкой вирусной нагрузкой.

В ходе сравнительного рандомизированного клинического исследования зарегистрирована существенная положительная динамика индекса гистологической активности и степени фиброза в группе пациентов, получавших терапию Фосфогливом<sup>®</sup> в комбинации со стандартной ПВТ, а также выявлены статистически достоверные различия между группами по биохимическим показателям активности воспалительного процесса в печени, что свидетельствует о целесообразности применения фосфоглива в качестве адьювантного средства в дополнение к стандартной противовирусной терапии больных ХГС.

Проведенное исследование подтвердило высокий уровень безопасности использования Фосфоглива<sup>®</sup>. При его применении не наблюдалось ни одного непредвиденного нежелательного явления. Имевшие место нежелательные реакции не требовали отмены или коррекции дозы исследуемого препарата.

## Список литературы

1. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (интераль и рибавег) хронического гепатита С // Фарматека. – 2006. – № 5. – С. 28–32.
1. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O. Efficacy and safety of combined treatment of chronic hepatitis C by domestic antiviral agents (interal and ribapeg) // 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 // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – № 6. – С. 17–22.
2. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Dubinina N.V., et al. Efficacy of treatment of patients with a chronic hepatitis C with 1st virus genotype by standard interferon alpha // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. – 2011. – N 6. – P. 17–22.
3. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Кузьмина О.С., Мацевич М.В. Влияние метформина на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с 3-м генотипом вируса (предварительные результаты) // Клини. перспективы 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 3rd virus genotype (pilot study) // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. – 2010. – N 4. – P. 32–39.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. Дом М-Вести, 2002. – С. 85–90.
4. Liver diseases and biliary tracts / ed. V.T. Ivashkin. – M.: M-Vesti publishing house, 2002. – P. 85–90.
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Стандартный интерферон- $\alpha$  в лечении больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 18, № 1. – С. 14.
5. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Lapshin A.V., Pavlov Ch.S. Standard interferon  $\alpha$  in treatment of patients with chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2007. – Vol. 18, N 1. – P. 14.
6. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др. Препараты растительного происхождения в лечении гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 3. – С. 70–75.
6. Ivashkin V.T., Morozova M.A., Mayevskaya M.V., et al. Plant agents in treatment of hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2009. – Vol. 19, N 3. – P. 70–75.

7. Корочкина О.В., Гейвадова Н.И., Ратникова Л.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Альтевир при лечении больных хроническим гепатитом С // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2009. – № 4.
7. Korochkina O.V., Geyvandova N.I., Ratnikova L.I., et al. Efficacy and safety of Altevir at treatment of patients with chronic hepatitis C // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. – 2009. – N 4.
8. Маевская М.В. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 52–59.
8. Maevskaya M.V. Preliminary data of the open comparative randomized trial PHG-M3/P01-09 «ORION» on application of «Phosphogliv» in combined therapy of patients with chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 4. – P. 52–59.
9. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2005 год. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. – М., 2006.
9. Data on contagious diseases and parasitoses for 2005. The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. The federal center of hygiene and epidemiology. – M., 2006.
10. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г. и др. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. 2003. – № 1. – С. 35–39.
10. Storozhakov G.I., Baykova I.E., Nikitin I.G., et al. Theoretical and practical aspects of application of a glycyrrhizin // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. 2003. – N 1. – P. 35–39.
11. Хазанов А.И., Плюсин С.В., Язенко Н.С. Использование российских противовирусных препаратов в лечении хронического гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 32.
11. Khazanov A.I., Plyusnin S.V., Yazenok N.S. Application of the Russian antiviral drugs in treatment of chronic hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2005. – Vol. 15, N 1. – P. 32.
12. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 6. – С. 4–60.
12. Yuschuk N.D., Klimova Ye.A., Znoyko O.O., et al. Protocol of diagnostics and treatment of patients by viral hepatitis B and C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2010. – Vol. 20, N 6. – P. 4–60.
13. Ajdhal NH, Levine R, Brown R, et al. Colchicine versus PEG-interferon alfa 2b long term therapy: Results of the 4 year copilot trial. J Hepatol. 2008; 48:4–4.
14. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. Cancer. 1997; 79:1494–500.
15. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. N Engl J Med. 2008; 359:2429–41.
16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002; 347:975–82.
17. Hsiang CY, Lai IL, Chao DC, Ho TY. Differential regulation of activator protein 1 activity by glycyrrhizin. Life Sci. 2002; 70:1643–56.
18. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. Dig Dis Sci. 2006; 51:603–9.
19. Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Oncology. 2002; 62 (suppl 1):94–100.
20. Lindsay KL, 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; 34:395–403.
21. Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, et al. The European SNMC Study Group Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. J Viral Hepatol. 2012; 19 (8):537–46. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01579.x. Epub 2012 Feb 24.
22. Matsui S, Matsumoto H, Sonoda Y, et al. Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line. Int Immunopharmacol. 2004; 4:1633–44.
23. Miyake K, Tango T, Ota Y, et al. Efficacy of stronger neo-minophagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17 (11):1198–204.
24. Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, et al. Decreased risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C whose serum alanine aminotransferase levels became less than twice the upper limit of normal following interferon therapy. Liver Int. 2005; 25:85–90.
25. Moroetal T. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. Life Sci. 2008; 83:531–9.
26. Ohtsuki K, Abe Y, Shimoyama Y, et al. Separation of phospholipase A2 in Habu snake venom by glycyrrhizin (GL)-affinity column chromatography and identification of a GL-sensitive enzyme. Biol Pharm Bull. 1998; 21:574–8.
27. Orlent H, Hansen BE, Willems M, et al. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: a randomized phase II trial. J Hepatol. 2006; 45:539–46.
28. Rino Y, Tarao K, Morinaga S, et al. Reduction therapy of alanine aminotransferase levels prevent HCC development in patients with HCV associated cirrhosis. Anticancer Res. 2006; 26:2221–6.
29. Rosen HR. Chronic hepatitis C infection. Clinical practice. N Engl J Med. 2011; 364:2429–38.
30. Shimoyama Y, Ohtaka H, Nagata N, et al. Physiological correlation between glycyrrhizin, glycyrrhizin-binding lipoxigenase and casein kinase II. FEBS Lett. 1996; 391:238–42.
31. Suzuki H, Ohta T, Takino T, et al. Effects of glycyrrhizin on biochemical tests in patients with chronic hepatitis. Asian Med J. 1983; 26:423–38.
32. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, et al. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. Cancer. 1999; 86:589–95.
33. Tekla GJ, van Rossum MD, Vulto AG, Wim CJ. Hop glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2001; 96(8):2291–2.
34. Tsubota A, Fujise K, Namiki Y, Tada N. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2011; 17:419–32.
35. Van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC, et al. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebocontrolled phase I/II trial. J Gastroenterol Hepatol. 1999; 14:1093–1099.
36. Veldt BJ, Hansen BE, Ikeda K, et al. Long-term clinical outcome and effect of glycyrrhizin in 1093 chronic hepatitis C patients with non-response or relapse to interferon. Scand J Gastroenterol. 2006; 41:1087–94.
37. Zaman A, Fennerty MB, Keeffe EB. Systematic review: peginterferon vs. standard interferon in the treatment of chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18:661–70.

УДК [616.36-002.12:578.891]-07:616.12-073.97

## Диастолическая дисфункция миокарда и изменение интервала Q–T при хроническом гепатите С

А.А. Коньшева<sup>1</sup>, Е.А. Сагинова<sup>1,2</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>,  
Т.Н. Краснова<sup>1</sup>, Д.Т. Абдурахманов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

<sup>2</sup> Кафедра терапии и профболезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ

### Diastolic dysfunction of myocardium and change of Q–T interval at chronic hepatitis C

A.A. Konysheva<sup>1</sup>, Ye.A. Saginova<sup>1,2</sup>, S.V. Moiseyev<sup>1,2</sup>,  
T.N. Krasnova<sup>1</sup>, D.T. Abdurakhmanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chair of internal diseases, faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State university.

<sup>2</sup> Chair of internal diseases and occupational medicine, 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.** Изучение функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных вирусными заболеваниями печени.

**Материал и методы.** В исследование были включены 150 пациентов с заболеваниями печени, вызванными вирусом гепатита С, в том числе 80 с хроническим гепатитом и 70 – с циррозом печени (ЦП). Всем больным проводили электро- и эхокардиографию, а также пробу Реберга с расчетом фильтрационной фракции натрия. При анализе ЭКГ рассчитывали скорректированный интервал Q–T (Q–T<sub>c</sub>) по формуле Базетта.

**Результаты.** У больных ЦП обнаружено удлинение интервала Q–T<sub>c</sub> (432±21 мс) по сравнению с таковым у больных гепатитом (412±20 мс) – p<0,001.

**Aim of investigation.** To study the functional changes of cardio-vascular system in patients with viral liver diseases.

**Material and methods.** Overall 150 patients with hepatitis virus C-associated liver diseases, including 80 patients with chronic hepatitis and 70 – with *liver cirrhosis* (LC) have been included in original study. All patient underwent electro- and echocardiography, and Reberg test with calculation of sodium filtration fraction. At ECG analysis corrected Q–T (Q–T<sub>c</sub>) interval was calculated by Bazett's formula.

**Results.** In LC patients elongation of Q–T<sub>c</sub> interval (432±21 ms) was revealed in comparison to patients with hepatitis (412±20 ms, p<0,001). Direct correlation of Q–T interval elongation and cirrhosis severity

Коньшева Александра Александровна – аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Контактная информация: alexgrebenkina@yandex.ru

Konysheva Alexandra A. – post-graduate student of chair of internal diseases faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State university. Contact information: alexgrebenkina@yandex.ru

Сагинова Евгения Андреевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова и кафедры терапии и профболезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Моисеев Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова и кафедры терапии и профболезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Краснова Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Абдурахманов Джамал Тинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профболезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Отмечена прямая корреляция длительности удлинения интервала  $Q-T$  и тяжести цирроза. При эхокардиографии у больных ЦП наблюдали ухудшение диастолической функции и утолщение стенок левого желудочка по сравнению с таковыми у больных гепатитом. Гипертрофию миокарда выявили у 5,0% больных гепатитом и 17,1% больных циррозом ( $p < 0,05$ ), диастолическую дисфункцию левого желудочка – у 20,0 и 50,0% соответственно. Фильтрационная фракция натрия у пациентов с декомпенсированным ЦП была достоверно ниже, чем у больных с компенсированным циррозом и гепатитом.

**Выводы.** У больных на стадии цирроза печени достоверно чаще (в 40% случаев) встречается удлинение интервала  $Q-Tc$  по сравнению с больными на стадии гепатита (6,25%). Средняя длительность интервала  $Q-Tc$  –  $432 \pm 21$  и  $412 \pm 20$  мс соответственно ( $p < 0,001$ ). Диастолическая функция миокарда значительно ухудшается у больных циррозом по сравнению с больными на стадии гепатита (соотношение  $E/A$  составило  $1,01 \pm 0,29$  и  $1,29 \pm 0,39$  соответственно,  $p < 0,001$ ). У больных ЦП, особенно в стадии декомпенсации, отмечается значимое уменьшение фильтрационной фракции натрия ( $0,52 \pm 0,21\%$ ) по сравнению с больными гепатитом ( $0,80 \pm 0,29\%$ ,  $p = 0,01$ ) и компенсированным циррозом ( $0,75 \pm 0,22$ ,  $p = 0,021$ ).

**Ключевые слова:** миокард, диастолическая дисфункция, хронический гепатит С, цирроз печени.

was marked. At echocardiography in LC patients the impairment of diastolic function and thickening of left ventricular walls was observed in comparison to hepatitis patients. Hypertrophy of myocardium was detected in 5,0% of patients with hepatitis and 17,1% of cirrhotic patients ( $p < 0,05$ ), diastolic dysfunction of left ventricle – in 20,0 and 50,0% respectively. The sodium filtration fraction in patients with decompensated LC was significantly lower, than in patients with compensated cirrhosis and hepatitis.

**Conclusions.** In patients at liver cirrhosis stage elongation of  $Q-Tc$  interval was significantly more frequent (40% of cases) in comparison to patients at hepatitis stage (6,25%). Mean duration of  $Q-Tc$  interval was  $432 \pm 21$  ms and  $412 \pm 20$  ms respectively ( $p < 0,001$ ). Diastolic function of myocardium considerably worsens at patients with cirrhosis in comparison to patients at hepatitis stage ( $E/A$  ratio was  $1,01 \pm 0,29$  and  $1,29 \pm 0,39$  respectively,  $p < 0,001$ ). In patients with LC, especially at decompensation stage, significant decrease of sodium filtration fraction ( $0,52 \pm 0,21\%$ ) was marked in comparison to patients with hepatitis ( $0,80 \pm 0,29\%$ ,  $p = 0,01$ ) and compensated cirrhosis ( $0,75 \pm 0,22$ ,  $p = 0,021$ ).

**Key words:** myocardium, diastolic dysfunction, chronic hepatitis C, liver cirrhosis.

Первые упоминания об изменении работы сердца у больных вирусными заболеваниями печени можно найти еще в работах С.П. Боткина: «...мы встретились у нашего больного с замедленной деятельностью сердца, и знаете, вероятно, что это есть один из обычных эффектов циркулирующих в крови желчно-кислых солей вообще на нервные центры и в частности на иннервацию сердца» [1].

Н. Kowalski и соавт. в 1953 г. впервые описали удлинение интервала  $Q-T$  у пациентов с циррозом печени (ЦП) [20]. В последующем было показано, что у этих больных наблюдаются увеличение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений в сочетании с вазодилатацией и падением АД [12, 20, 27], снижение сократимости миокарда и систолической функции левого желудочка (ЛЖ), особенно при физической нагрузке, гипертрофия миокарда с диастолической дисфункцией ЛЖ, электрофизиологические нарушения. Выявленные изменения сердечно-сосудистой системы нельзя было объяснить воздействием алкоголя или другими известными причинами.

В 2005 г. на Всемирном съезде гастроэнтерологов были предложены критерии «цирротической кардиомиопатии» [26], характеризующейся снижением сократительной способности миокарда в ответ на стресс и/или нарушением диастолического расслабления, а также электрофизиологическими

изменениями в виде удлинения интервала  $Q-T$ . В настоящее время интенсивно изучаются механизмы поражения сердца при ЦП, все еще остаются нерешенными некоторые вопросы. В патогенезе поражения сердца предполагают роль задержки натрия (Na), активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушений соотношения уровней вазоконстрикторов и вазодилататоров вследствие эндотелиальной дисфункции.

Резкое ухудшение функции сердца (главным образом сердечная недостаточность) наблюдается в 7–15% случаев после трансплантации печени (3-е место среди причин летальных исходов) [2, 29]. Описаны случаи развития левожелудочковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде у больных, до этого не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями [30, 34, 36]. Клинические или рентгенологические признаки отека легких сразу после трансплантации печени отмечаются у 12–56% пациентов [7, 27].

**Целью** нашего исследования было изучение функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных вирусными заболеваниями печени.

## Материал и методы исследования

В исследование было включено 150 пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, в том числе



85 мужчин и 65 женщин в возрасте от 21 года до 69 лет (средний возраст  $45,2 \pm 12,7$  года). У 80 больных диагностирован хронический гепатит, у 70 – цирроз печени. Стадию ЦП определяли по классификации Child–Pugh. Компенсированный цирроз (класс А) имелся у 40 (57,1%) пациентов, декомпенсированный (классы В и С) – у 30 (42,9%): класс В – у 22 (31,5%), класс С – у 8 (11,4%).

В исследование не включали больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, системными заболеваниями, лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Всем пациентам проводили электро- и эхокардиографию, а также пробу Реберга с расчетом фильтрационной фракции натрия по формуле:  $ENa = (UNa \times V) / (PNa \times GF) \times 100\%$ , где ENa – фильтрация натрия в процентах, UNa – концентрация натрия в моче, PNa – концентрация натрия в плазме крови, GF – скорость клубочковой фильтрации, V – объем мочи, выделяющейся в минуту. В норме ENa составляет от 0,40 до 1,25%. При анализе ЭКГ рассчитывали *скорректированный интервал Q–T (Q–Tc)* по формуле Базетта (в норме  $\leq 440$  мс). При эхокардиографии измеряли размеры и толщину стенки ЛЖ, рассчитывали показатели систолической функции, а также оценивали диастолическую функцию на основании коэффициента E/A.

Статистический анализ выполняли с использованием статистической программы SPSS Statistics (IBM Corp.), версия 20.0. Нормальность распределения тестировали с применением критерия Шапиро–Уилка. Значимость различий в группах для переменных с интервальным типом шкалы оценивали при помощи *t*-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения), для переменных с номинальным типом распределения – при помощи точного критерия Фишера. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Длительность интервал Q–Tc оказалась достоверно больше ( $p < 0,001$ ) у больных циррозом печени ( $432 \pm 21$  мс) по сравнению с больными гепатитом ( $412 \pm 20$  мс). Также отмечено нарастающее удлинение интервала Q–Tc по мере усугубления тяжести цирроза –  $428 \pm 22$  мс при компенсированной и  $441 \pm 17$  мс при декомпенсированной форме ( $p = 0,032$ ). Удлинение интервала Q–Tc  $> 440$  мс наблюдалось у 5 (6,25%) пациентов с гепатитом и у 28 (40%) с циррозом, в том числе у 10 (20%) – с компенсированным и у 18 (60%) – с декомпенсированным.

При эхокардиографии выявлено ухудшение диастолической функции (при оценке коэффициента E/A) и утолщение стенок ЛЖ у больных циррозом по сравнению с таковыми у больных гепатитом. При этом значимых различий размеров камер сердца и фракции выброса ЛЖ между обследованными группами не найдено (см. таблицу).

Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка достоверно не отличалась у больных компенсированным и декомпенсированным циррозом. При компенсированной форме толщина межжелудочковой перегородки составила  $0,98 \pm 0,12$  см, при декомпенсированной –  $0,99 \pm 0,11$  см, толщина задней стенки ЛЖ –  $0,99 \pm 0,21$  и  $1,04 \pm 0,23$  см соответственно ( $p > 0,05$ ).

Гипертрофию миокарда (толщина межжелудочковой перегородки  $> 1,0$  см или толщина задней стенки ЛЖ  $> 1,1$  см) выявили у 5,0% больных гепатитом и 17,1% больных циррозом ( $p < 0,05$ ), в том числе у 12,5 и 23,3% с компенсированным и декомпенсированным циррозом соответственно.

У пациентов с ЦП отмечено снижение коэффициента E/A по мере ухудшения печеночной функции. При компенсированной форме этот показатель составил  $1,03 \pm 0,26$ , а при декомпенсированной –  $0,82 \pm 0,25$  ( $p = 0,005$ ). Диастолическая дисфункция ЛЖ была выявлена у 20% больных гепатитом и 50% пациентов с циррозом (у 42,5 и

Данные эхокардиографии у больных гепатитом и циррозом печени  
(представлены в виде  $M \pm SD$ )

Показатель	Гепатит, $n=80$	Цирроз, $n=70$	$p$
Левое предсердие, см	$3,31 \pm 0,46$	$3,42 \pm 0,50$	0,678
Конечный диастолический размер, см:			
левого желудочка	$4,01 \pm 0,36$	$4,06 \pm 0,41$	0,356
правого желудочка	$2,78 \pm 0,41$	$2,62 \pm 0,47$	0,092
Диаметр корня аорты, см	$3,15 \pm 0,37$	$3,21 \pm 0,41$	0,418
Толщина межжелудочковой перегородки, см	$0,90 \pm 0,13$	$0,99 \pm 0,12$	0,0098
Толщина задней стенки левого желудочка, см	$0,92 \pm 0,21$	$1,00 \pm 0,28$	0,043
E/A	$1,29 \pm 0,39$	$1,01 \pm 0,29$	$< 0,001$
Фракция выброса, %	$63,4 \pm 7,12$	$62,6 \pm 6,64$	0,428

60% с компенсированным и декомпенсированным соответственно).

Одним из механизмов поражения сердечно-сосудистой системы может быть задержка натрия, которую оценивали на основании его фильтрационной фракции. Данный показатель отражает, какая часть (в процентах) общего профильтрованного количества Na выделяется в окончательную мочу. У здорового человека он составляет от 0,40 до 1,25%. Снижение фильтрационной фракции свидетельствует о повышении канальцевой реабсорбции Na. Значимых различий фильтрационной фракции между обследованными группами не выявлено ( $0,80 \pm 0,29$  и  $0,69 \pm 0,24\%$  соответственно,  $p=0,06$ ), однако при декомпенсированном циррозе она была достоверно ниже ( $0,52 \pm 0,21\%$ ), чем при компенсированном ( $0,75 \pm 0,22\%$ ,  $p=0,021$ ) и при гепатите ( $0,80 \pm 0,29\%$ ,  $p=0,01$ ).

У больных с гипертрофией миокарда фильтрационная фракция Na составила  $0,63 \pm 0,24\%$ , а без гипертрофии ЛЖ —  $0,79 \pm 0,27\%$  ( $p=0,029$ ). У обследованных с диастолической дисфункцией отмечено снижение фильтрационной фракции по сравнению с таковой у пациентов без нарушения диастолической функции ( $0,67 \pm 0,25$  и  $0,78 \pm 0,23\%$  соответственно,  $p=0,042$ ).

### Обсуждение результатов исследования

В нашей работе удлинение интервала  $Q-Tc$  ( $>440$  мс) у больных хроническим гепатитом С на стадии цирроза печени выявлено в 40% случаев, что сопоставимо с результатами аналогичных исследований и значительно превышает данный показатель в общей популяции (5%) [4, 5, 14, 18, 21]. Нами установлено, что у 6,25% пациентов на стадии гепатита также отмечается удлинение интервала  $Q-Tc$ , при этом среднее значение его длительности статистически достоверно меньше, чем у больных циррозом ( $412 \pm 20$  и  $432 \pm 21$  мс соответственно,  $p < 0,001$ ). Мы не выявили значимого удлинения  $Q-Tc$  ( $> 500$  мс), которое ассоциируется с развитием полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт». В то же время известно, что даже незначительное удлинение  $Q-Tc$  при циррозе может сопровождаться снижением выживаемости больных по сравнению с таковой при нормальном  $Q-Tc$  [21].

Фракция выброса ЛЖ в покое у наблюдавшихся нами пациентов с ЦП оставалась в пределах нормы, что согласуется с данными литературы [12, 13, 15–17]. У таких больных нарушается ответная реакция сердца на физиологический стресс. Так, в одном из исследований сердечный выброс после физических упражнений у пациентов с алкогольным и неалкогольным ЦП увеличивался на 97%, а у здоровых добровольцев — на 300% [13]. Это подтверждает, что при физической

или фармакологической нагрузке фракция выброса ЛЖ у больных циррозом увеличивается в значительно меньшей степени, чем у здоровых добровольцев [15, 16]. F. Wong и соавт. показали более выраженное снижение сократимости миокарда у пациентов с асцитом, что позволяет говорить о взаимосвязи степени систолической дисфункции и тяжести печеночного процесса [39].

Нами также было зафиксировано ухудшение диастолической функции (снижение коэффициента  $E/A$ ) при формировании цирроза, что соответствует данным литературы [11, 32, 39]. Однако в предыдущих научных источниках сравнение проводилось только с группой здоровых добровольцев. По нашим наблюдениям у больных на стадии гепатита этот показатель составляет  $1,29 \pm 0,39$  и достоверно отличается от его величины у больных циррозом —  $1,01 \pm 0,29$  ( $p < 0,001$ ).

Еще в 1958 г. в серии аутопсий было выявлено утолщение миокарда у пациентов с ЦП, не страдавших артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца или пороками клапанов сердца [23]. При микроскопическом исследовании обнаруживались изменение пигментации, вакуолизация ядер, отек кардиомиоцитов и фиброз миокарда [23]. Мелкоочаговый кардиосклероз и увеличение массы сердца вследствие гипертрофии миокарда и избыточного отложения коллагена могут влиять на жесткость стенки желудочка, приводить к нарушению его наполнения и развитию диастолической дисфункции [6, 24, 31, 42].

Мы использовали пробу Реберга–Тареева для выявления задержки Na и констатировали достоверное снижение фильтрационной фракции у больных декомпенсированным циррозом ( $0,52 \pm 0,21\%$ ) по сравнению с больными гепатитом ( $0,80 \pm 0,29\%$ ,  $p=0,01$ ) и компенсированным циррозом ( $0,75 \pm 0,22\%$ ,  $p=0,021$ ). Подобных результатов мы не встретили в литературе. У пациентов с ЦП отмечают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и задержку Na, что, в свою очередь, вызывает увеличение объема циркулирующей крови и повышение преднагрузки ЛЖ. В конечном итоге эти изменения приводят к постепенному снижению сократительной способности миокарда [3, 8, 12, 28, 33].

В опытах на животных было показано, что высокое потребление Na сопровождалось внутрисердечной выработкой различных цитокинов, включая  $TGF-\beta$ , который вызывает гиперпродукцию эндотелина 1 [37], оказывающего прямое трофическое действие на миокард [35, 40]. У нормотензивных крыс увеличение потребления Na с пищей приводило к увеличению массы ЛЖ на 20–25%. При этом не было отмечено изменения АД, наполнения желудочков в диастолу или повышения активности симпатической системы [10, 19, 25]. Можно предположить, что избыток Na сам по себе вызывает гипертрофию миокарда вне

зависимости от увеличения объема циркулирующей крови.

В одном исследовании выраженность гипертрофии миокарда была прямо пропорциональна потреблению Na с пищей [22]. Предполагается, что диета с высоким содержанием Na приводит к повышению его внутриклеточной концентрации и развитию гипертрофии кардиомиоцитов [22]. Кроме того, натрий усиливает фиброгенез, опосредованный альдостероном. При одновременном назначении альдостерона и диеты с высоким содержанием Na отмечена активация экспрессии основных изоформ Na+K+ATФазы в различных типах клеток [9, 38, 41]. Повышение концентрации Na в фибробластах вызывает усиление их митогенной активности и ускоряет развитие фиброза миокарда [41].

### Список литературы

1. *Боткин С.П.* Клинические лекции: Острый инфекционный катар желчных протоков. — М.: Медгиз, 1950. — С. 506–514.
1. *Botkin S.P.* Clinical lecture: Acute infectious catarrh of bile ducts. — М: Medgiz, 1950. — P. 506–514.
2. *Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А.* Цирротическая кардиомиопатия // Клини. мед. — 2007. — № 9. — С. 80–83.
2. *Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A.* Cirrhotic cardiomyopathy // Klin. med. — 2007. — N 9. — P. 80–83.
3. *Прибылов С.А.* Нейрогуморальная активация и дисфункция миокарда при циррозах печени с портальной гипертензией // Вестн. новых мед. технологий. — 2006. — № 2. — С. 78–81.
3. *Pribylov S.A.* Neurohumoral activation and dysfunction of myocardium at liver cirrhoses with portal hypertension // Vestn. novykh med. tehnologiy. — 2006. — N 2. — P. 78–81.
4. *Bernardi M., Calandra S., Colantoni A.* et al. QT interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors // Hepatology. — 1998. — Vol. 27 (1). — P. 28–34.
5. *Day P., James F., Butler J.* QT-prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 1423–1428.
6. *De B., Majumdar D., Das D.* et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 39 (3). — P. 315–319.
7. *Donovan C., Marcovitz P., Punch J.* et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation // Transplantation. — 1996. — Vol. 61. — P. 1180–1188.
8. *Dostal D., Baker K.* Angiotensin and endothelin: messengers that couple ventricular stretch to the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger and cardiac hypertrophy // Circ. Res. — 1998. — Vol. 83. — P. 870–873.
9. *Dostal D., Hunt R., Kule C.* et al. Molecular mechanisms of angiotensin II in modulating cardiac function: intracardiac effects and signal transduction pathways // J. Mol. Cell Cardiol. — 1997. — Vol. 29. — P. 2893–2902.
10. *Fields N., Yuan B., Leenen F.* Sodium-induced cardiac hypertrophy. Cardiac sympathetic activity versus volume load // Circ. Res. — 1991. — Vol. 68. — P. 745–755.
11. *Finucci G., Desideri A., Sacerdoti D.* et al. Left ven-

### Выводы

1. У больных на стадии цирроза печени достоверно чаще (в 40% случаев) встречается удлинение интервала Q–Tс по сравнению с больными на стадии гепатита (6,25%). Средняя длительность интервала Q–Tс составляла 432±21 и 412±20 мс соответственно (p<0,001).

2. Диастолическая функция миокарда значительно ухудшается при циррозе по сравнению с пациентами на стадии гепатита (соотношение E/A составило 1,01±0,29 и 1,29±0,39 соответственно, p<0,001).

3. У больных ЦП, особенно на стадии декомпенсации, отмечается значимое уменьшение фильтрационной фракции натрия (0,52±0,21%) по сравнению с больными гепатитом (0,80±0,29%, p=0,01) и компенсированным циррозом печени (0,75±0,22, p=0,021).

- tricular diastolic function in liver cirrhosis // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 31 (3). — P. 279–284.
12. *Friedman H., Cirillo N., Schiano F.* et al. Vasodilatory state of decompensated cirrhosis: relation to hepatic dysfunction, ascites, and vasoactive substances // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1995. — Vol. 19 (1). — P. 123–129.
13. *Grose R., Nolan J., Dillon J.* et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis // J. Hepatol. — 1995. — Vol. 22 (3). — P. 326–332.
14. *Henriksen J., Gotze J., Fuglsang S.* et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 1511–1517.
15. *Kelbaek H., Eriksen J., Brynjolf I.* et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver // Am. J. Cardiol. — 1984. — Vol. 54 (7). — P. 852–855.
16. *Kelbaek H., Nielsen B., Eriksen J.* et al. Left ventricular performance in alcoholic patients without chronic liver disease // Br. Heart J. — 1987. — Vol. 58 (4). — P. 352–357.
17. *Kelbaek H., Rabol A., Brynjolf I.* et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis // Clin. Physiol. — 1987. — Vol. 7 (1). — P. 35–41.
18. *Kempler P., Varadi A., Kadar E., Szalay F.* Autonomic and peripheral neuropathy in primary biliary cirrhosis: evidence of small sensory fibre damage and prolongation of the QT interval // J. Hepatol. — 1994. — Vol. 21. — P. 1150–1151.
19. *Kihara M., Utagawa N., Mano Y.* et al. Biochemical aspects of salt-induced, pressure-independent left ventricular hypertrophy in rats // Heart Vessel. — 1985. — Vol. 1. — P. 212–215.
20. *Kowalski H., Abelmann W.* The cardiac output at rest in Laennec cirrhosis // J. Clin. Invest. — 1953. — Vol. 32. — P. 1025–1033.
21. *Lazzeri C., Lavilla G., Laffi G.* et al. Autonomic regulation of heart rate and QT interval in nonalcoholic cirrhosis with ascites // Digestion. — 1997. — Vol. 58. — P. 580–586.
22. *Leenen F., Yuan B.* Dietary-sodium-induced cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rat versus Wistar-Kyoto rat // J. Hypertens. — 1998. — Vol. 16. — P. 885–892.
23. *Lunseht J., Olmstead E., Forks G., Abboud F.* A study of heart disease in one hundred and eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis // Arch. Inter. Med. — 1958. — Vol. 102. — P. 405–413.

24. *Ma Z., Lee S.* Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24. – P. 451–459.
25. *Meggs L., Ben-Ari J., Gammon D., Goodman A.* Myocardial hypertrophy: the effects of sodium and the role of sympathetic nervous activity // *Am. J. Hypertens.* – 1988. – Vol. 1. – P. 1–11.
26. *Møller S., Henriksen J.* Cardiovascular complications of cirrhosis // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (2). – P. 268–278.
27. *Møller S., Henriksen J.* Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects // *Semin. Nephrol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 505–519.
28. *Møller S., Sondergaard L., Mogelvang J.* Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 22. – P. 472–478.
29. *Myers R., Lee S.* Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol. 6 (4, suppl. 1). – P. 44–52.
30. *Park S., Beerman L., Gartner J.* et al. Echocardiographic findings before and after liver transplantation // *Am. J. Cardiol.* – 1985. – Vol. 55 (11). – P. 1373–1378.
31. *Piscione F., Manganiello V., Viola O., Chiariello M.* Morphologic and functional abnormalities of the cardiovascular system in patients with hepatic cirrhosis // *Ital. Heart J.* – 2003. – Vol. 4 (2, suppl.). – P. 85–95.
32. *Pozzi M., Carugo S., Boari G.* et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 26 (5). – P. 1131–1137.
33. *Raizada V., Skipper B., Luo W., Griffith J.* Intracardiac and intrarenal renin-angiotensin systems: mechanisms of cardiovascular and renal effects // *J. Investig. Med.* – 2007. – Vol. 55. – P. 341–359.
34. *Sampathkumar P., Lerman A., Kim B.* et al. Post-liver transplantation myocardial dysfunction // *Liver Transpl. Surg.* – 1998. – Vol. 4. – P. 399–403.
35. *Schmieder R.* Salt intake is related to the process of myocardial hypertrophy in essential hypertension // *JAMA.* – 1989. – Vol. 262. – P. 1187–1188.
36. *Torregrosa M., Agudé S., Dos L.* et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42 (1). – P. 68–74.
37. *Van Wamel A., Ruw Hof C., van der Valk-Kokshoorn L.* et al. The role of angiotensin II endothelin-1 and transforming growth factor-beta as autocrine/paracrine mediators of stretch-induced cardiomyocyte hypertrophy // *Mol. Cell. Biochem.* – 2001. – Vol. 218. – P. 113–124.
38. *Weber K., Sun Y., Tyagi S., Cleutjens J.* Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1994. – Vol. 26. – P. 279–292.
39. *Wong F., Liu P., Lilly L.* et al. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis // *Clin. Sci. (Lond.).* – 1999. – Vol. 97 (3). – P. 259–267.
40. *Yamazaki T., Komuro I., Kudoh S.* et al. Endothelin-1 is involved in mechanical stress-induced cardiomyocyte hypertrophy // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 3221–3228.
41. *Yoshimoto T., Hirata Y.* Aldosterone as a cardiovascular risk hormone // *Endocr. J.* – 2007. – Vol. 54. – P. 359–370.
42. *Zierhut W., Zimmer H.* Significance of myocardial  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoreceptors in catecholamine induced cardiac hypertrophy // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 65. – P. 1417–1425.

УДК 616.349/35-006.6-074

## Эволюция копро-тестов в активном выявлении колоректального рака

В.И. Чиссов, Н.С. Сергеева, Е.В. Зенкина, Н.В. Маршутина

*ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития РФ, отделение прогноза эффективности консервативного лечения*

### Evolution of copro-tests in active detection of colorectal cancer

V.I. Chissov, N.S. Sergeeva, Ye.V. Zenkina, N.V. Marshutina

*Federal State government-financed institution «Hertsen Moscow oncological scientific research institute», Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, department of prognosis of conservative treatment efficacy*

**Цель обзора.** Представить современное состояние проблемы активного выявления группы риска наличия *колоректального рака* (КРР) с помощью лабораторных методов скринингового типа – биохимических и иммуноферментных.

**Основные положения.** Высокая заболеваемость и смертность в мире от КРР обуславливают важность активного выявления данного заболевания, при этом первым этапом обследования предполагается использование неинвазивных лабораторных методов. Показано, что биохимические тесты для выявления скрытой крови в кале (гемоккульт-тесты) – гваяковая проба Вебера (gFOBT) и реакция Грегерсена, при соблюдении условий подготовки к анализу, пригодны для активного выявления КРР и некоторых других заболеваний желудочно-кишечного тракта. Однако низкая специфичность биохимических тестов и необходимость длительной подготовки к анализу ограничивают их применение в клинической практике. Поиски лабораторных подходов, позволяющих преодолеть это ограничение, привели к разработке нескольких качественных (экспресс) и количественных иммуноферментных анализов для выявления гемоглобина в кале (FIT).

Существенным отличием иммуноферментных тестов от биохимических является использование

**The aim of review.** To present state-of-the-art in active detection of risk group for *colorectal cancer* (CRC) by screening laboratory methods – biochemical and immunoenzyme.

**Key points.** The high morbidity and a mortality in the world from CRC makes active detection of this disease very important, thus the first stage of investigation supposes application of non-invasive laboratory methods. It was demonstrated, that biochemical methods for fecal occult blood testing (hemoccult tests) – guaiac Weber's test (gFOBT) and Gregersen test, at adherence to rules of procedure technique, are applicable for active detection of CRC and some other gastro-intestinal diseases. However, low specificity of biochemical tests and necessity of long preparation for analysis limit their clinical application. Searches of the laboratory methods, that allow to overcome this restriction, resulted in development several qualitative (rapid) and quantitative enzyme-linked immunoassays for detection of hemoglobin in feces (FIT).

Essential difference of immunoenzyme tests from biochemical is application of antibodies, specific to human hemoglobin and complex of human hemoglobin with haptoglobin. These tests are deprived of some disadvantages of biochemical method. Besides that, detection of the tumor-specific pyruvate kinase type M2

**Чиссов Валерий Иванович** – академик РАМН, профессор, директор ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития РФ

**Сергеева Наталья Сергеевна** – доктор биологических наук, профессор, руководитель отделения прогноза эффективности консервативного лечения

**Маршутина Нина Викторовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения

**Зенкина Евгения Викторовна** – младший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения. Контактная информация: prognos.06@mail.ru; 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

**Zenkina Evgeniya V.** – junior research associate, department of prognosis of conservative treatment efficacy. Contact information: prognos.06@mail.ru; 125284, Moscow, 2-nd Botkinsky proezd, 3

антител, специфичных к гемоглобину человека и комплексу гемоглобина человека с гаптоглобином. Эти тесты лишены ряда недостатков биохимического метода. Кроме того, известен метод выявления в кале опухолевой формы пируваткиназы M2-типа (fTu M2-PK), которая, как продемонстрировано в ряде исследований, также может использоваться в скрининговых программах, направленных на активное выявление КРР.

**Заключение.** В настоящее время имеется ряд копро-тестов, перспективных для использования в качестве лабораторных методов скринингового типа для активного выявления групп повышенного риска наличия КРР.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, копро-тест, гемокульт-тест, fTu M2-PK.

in feces (fTu M2-PK) also can be used in the screening programs for active detection of CRC, as it was shown in series of studies.

**Conclusion.** Now series of copro-tests are available, that are promising for application as screening laboratory methods for active detection of high risk groups for CRC.

**Key words:** colorectal cancer, copro-tests, hemocult test, fTu M2-PK.

**К**олоректальный рак (КРР) относится к социально значимым злокачественным новообразованиям, занимающим одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в западных странах, так и в России [6]. Кумулятивный риск КРР в течение жизни составляет 5–6% [6, 23]. Это является обоснованием разработки Национальных скрининговых программ для его активного/раннего выявления [18, 21, 35]. В первой линии таких программ рассматриваются два основных подхода к формированию группы риска наличия КРР или предраковых состояний: использование копро-тестов, выявляющих скрытую кровь в кале, и *фиброколоноскопия* (ФКС) [73].

ФКС, несмотря на высокую специфичность, возможность визуализации и взятия биоптата, как скрининговый метод обладает рядом недостатков – большой сложностью, высокой стоимостью и главное недостаточной чувствительностью. Так, в ряде работ показано, что чувствительность ФКС не превышает 50% из-за низкой выявляемости новообразований проксимальных отделов кишки [44, 53, 57, 62, 64]. В целом количество так называемых «интервальных КРР» (т. е. обнаруживаемых в течение года после ФКС) близко к количеству опухолей, выявленных при ФКС [53, 62]. Ряд исследователей полагают, что это частично вызвано и с нерадикальностью удаления аденом (нераспознано малигнизированных) в процессе первой скрининговой ФКС [58, 66].

В связи со сказанным при разработке первых этапов скрининговых программ в настоящее время акцент смещается в сторону копро-тестов, центральное место среди которых занимают методики обнаружения скрытой крови в кале. Основанием для разработки колопроктологических тестов, направленных на активное распознавание КРР, является то, что колоректальные аденомы и карциномы в той или иной степени кровоточат, что может быть

выявлено в кале задолго до появления клинической симптоматики.

### Биохимические тесты для определения скрытой крови в кале

Уже более 20 лет назад в ряде российских и зарубежных работ было показано, что биохимический тест на обнаружение скрытой крови в кале при соблюдении условий подготовки к анализу пригоден для активного выявления КРР и некоторых других заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Исторически для этих целей первой была предложена *гваяковая проба* (gFOBT – guaiac fecal occult-blood test, или гемокульт-тест), основанная на выявлении в кале гемоглобина по его псевдопероксидазной активности [4]. Применяемая для этого методика основана на том, что гемоглобин обладает свойствами катализатора окислительно-восстановительных реакций. Подбирают такие пары окислителей с восстановителями, реакция между которыми происходит только при наличии катализатора, в частности гемоглобина.

Показано, что гваяковая проба (Вебера – Ван-Деена) становится положительной в кале при кровопотере объемом 30–50 мл. При ее проведении 3–5 г кала растирают с уксусной кислотой в количестве, достаточном для получения полужидкой кашицы, из которой получают эфирный экстракт. Затем прибавляют к нему пероксид водорода и титруют свежеприготовленной настойкой гваяковой смолы. В присутствии крови появляется синее или фиолетовое окрашивание [4, 10].

Установлено, что при проведении скрининга среди формально здорового населения от 2 до 6% обследованных имеют положительный гемокульт-тест. При их дообследовании КРР выявляется не более чем в 5–10%, а аденомы – в 20–40%. В 50–70% позитивных случаев тест таким образом

оказывался ложноположительным [8]. В то же время в нескольких рандомизированных контролируемых скрининговых исследованиях по выявлению КРР с использованием gFOBT, проводившихся в Германии, США, Японии, было показано, что раннее обнаружение КРР с помощью этого теста возможно, а в выявленной когорте наблюдалось снижение смертности от этого заболевания на 15–33% в сравнении с общей популяцией [15, 25, 36, 39, 52].

С 1977 г. гемокульт-тест стал, например в ФРГ обязательным стандартным методом массового обследования населения [8]. К основным его достоинствам следует отнести простоту в исполнении и относительную дешевизну. Однако практически все авторы отмечали недостаточную чувствительность gFOBT (менее 30% для КРР и 15% – для аденом) и много ложноположительных результатов (т. е. низкую специфичность), что в определенной мере ограничивало его широкое применение в рутинной клинической практике [22, 51].

В проведенных исследованиях были выявлены и другие недостатки гемокульт-теста. Прежде всего поскольку тест gFOBT как биохимическая реакция выявляет гемоглобин не только человека, но и животных, это требует при подготовке к анализу соблюдения диеты, исключающей мясную пищу в течение нескольких дней. Кроме того, псевдопероксидазной активностью обладает не только гемоглобин, но и ряд компонентов растительной пищи (редиса, хрена, брокколи и др.), что диктует дополнительные ограничения в питании в течение нескольких суток, предшествующих анализу. Для исключения части ложноположительных результатов некоторые авторы предлагают при позитивном тесте повторить его еще дважды, более строго соблюдая диету [30, 72]. Очевидно, что положительная реакция кала на скрытую кровь может встречаться и у больных с варикозно-расширенными венами пищевода, эрозивным эзофагитом и пептическими язвами пищевода, при обострении язвенной болезни, эрозивном гастродуодените, опухолях и дивертикулах желудка, при дивертикулезе кишечника, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, гельминтозах, болезнях крови и других заболеваниях, которые необходимо исключать при оценке результатов пробы. Положительной эта проба может стать и при носовых кровотечениях, кровотечениях из десен и глотки [2]. При этом отрицательные результаты не исключают полностью возможность эрозивно-язвенного или опухолевого поражения органов ЖКТ, так как кровотечения из изъязвленных участков носят интермиттирующий характер [10, 11].

С целью повышения чувствительности биохимического метода для выявления скрытой крови в кале немецким ученым М. Греггерсеном была разработана модификация гваяковой пробы – бензидиновая проба («реакция Греггерсена») с использо-

ванием бензидина вместо гваяковой смолы и пероксида бария вместо перекиси водорода [2, 3, 33].

Бензидин (4,4'-диаминодифенил) впервые был получен Н.Н. Зининым в 1845 г. и традиционно используется в аналитической химии для качественного и количественного выявления ряда окислителей. В медицинской практике бензидин нашел применение для обнаружения следов крови. В основе методики лежит способность окисления бензидина пероксидом бария при каталитическом содействии гемоглобина с появлением синей или зеленой окраски [7].

В наиболее простой качественной модификации этой реакции неразведенный кал тонким слоем наносят на предметное стекло и покрывают его реактивом Греггерсена (приготовленная *ex tempore* смесь равных количеств 1% раствора бензидина в 50% уксусной кислоте и пероксида водорода). При наличии крови появляется зеленое или синее окрашивание, которое тем ярче и быстрее проявляется, чем больше примесь крови. Реакция Греггерсена становится положительной уже при кровопотере объемом 2–5 мл, т. е. более чувствительна, чем гваяковая проба [2, 3].

В части работ [20, 26, 51], посвященных изучению диагностической чувствительности биохимических тестов на скрытую кровь в кале, был использован более чувствительный полуколичественный тест Hemoccult SENSEA. В клинических исследованиях с применением этого теста приняли участие более 339 000 человек. Смертность от КРР в группе обследованных снизилась по сравнению с необследованным населением более чем на 33% при проведении теста 1 раз в год и на 15–21% при его выполнении 1 раз в 2 года [52]. Чувствительность биохимических методов в отношении КРР составила 90% при ежегодном проведении анализа в когорте старше 50 лет [20, 26]. В целом проспективные рандомизированные контролируемые исследования, продолжавшиеся более 18 лет, показали, что биохимические тесты на скрытую кровь эффективны для выявления крови в кале как одного из ранних признаков КРР [20, 26, 36, 47, 51].

В одной из пяти скрининговых программ Великобритании, посвященных КРР, используется около 1 млн gFOBT-наборов ежегодно [18]. Применяемые gFOBT-наборы состоят из 6 тестовых полосок для исследования кала на скрытую кровь. При позитивном результате первого gFOBT-набора (наличии 5 или 6 положительно окрашенных полос) обследуемого направляли на ФКС. При наличии от 1 до 4 окрашенных полос результат считался сомнительным и обследуемому выдавали еще один gFOBT-набор. При наличии окрашенных 1 или более полос второго gFOBT-набора обследуемого также направляли на ФКС; при отрицательных результатах второго gFOBT-набора выдавался третий gFOBT-набор. В слу-

чае негативных результатов второго и третьего gFOBT-наборов скрининговый эпизод считали закрытым. Таким образом, в целом применение многоступенчатого первого этапа скрининга с использованием gFOBT оправдывает себя ввиду частичного снижения количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов [18].

Тем не менее, широкое использование в клинике биохимических тестов на выявление скрытой крови в кале все-таки ограничивается необходимостью длительных ограничений при подготовке к анализу и большим процентом ложноположительных результатов, причины которых систематизированы выше.

### Иммуноферментные тесты для выявления скрытой крови в кале

Поиски лабораторных подходов, позволяющих преодолеть ограничения, свойственные биохимическому методу, привели к разработке нескольких качественных (экспресс) и количественных, основанных на *иммуноферментном анализе* (ИФА), тестов для выявления гемоглобина в кале с первоначально обозначенным общим названием iFOBT (immunochemical fecal occult-blood test) или FIT (fecal immunochemical test) – рекомендованным в настоящее время.

Использование FIT-систем с разной аналитической чувствительностью к разным эпитопам гемоглобина, разных буферов для разведения кала закономерно заставляет унифицировать способы обработки проб, протоколы анализов, а также интерпретацию результатов, что и было предложено Рабочей экспертной группой (EWG) на очередном съезде Всемирной организации эндоскопистов (WEO) в Сан Диего в 2012 г., посвященном скринингу КРР. Рекомендовано применять условные обозначения качественного – *Qualitative FIT* и количественного – *Quantitative FIT* тестов без дополнительных аббревиатур.

Согласно выработанным рекомендациям, все качественные и количественные FIT-системы должны подвергаться внутреннему и внешнему контролю качества, в связи с чем необходимо документальное представление всех лотов реагентов, количества использованного буфера для экстракции гемоглобина из образцов, условий хранения реагентов и образцов, а также указание единиц измерения концентраций гемоглобина а кале. Предложено использовать единую единицу измерения – *мкг (гемоглобина) /г (кала)*, что равно результату следующего уравнения:  $(\text{ng гемоглобина} / \text{ml}) \times (\text{объем буфера в ml}) / (\text{масса образца, взятого в mg})$  [13]. Публикации проведенных исследований в журналах должны соответствовать критериям STARD (Standarts the Reporting of Diagnostic Accuracy) [34].

Существенным отличием иммуноферментных тестов от биохимических является использование антител, специфичных к гемоглобину человека – hHb (h – human), позволяющих исключить многие из описанных выше типов ложноположительных результатов. Ниже приведены данные наиболее крупных исследований с использованием FIT [41].

Целью исследования С.С. Fraser и соавт. [31] была оценка возможности использования ИФА в группе обследуемых с положительным результатом традиционного гваякового теста на скрытую кровь в кале (gFOBT). У 800 человек с подозрением на злокачественные новообразования толстой и прямой кишки, имеющих положительный результат gFOBT, был исследован уровень гемоглобина в кале с применением ИФА (в двух пробах у каждого). Результат считался «положительным» только в случае обеих положительных ИФА-проб (+/+). «Отрицательными» считались результаты как с обеими негативными ИФА-пробами (-/-), так и при наличии у пациента негативной и позитивной ИФА-пробы (-/+).

При использовании метода ИФА было получено положительных (+/+) результатов 498, отрицательных (-/-) – 173 и (-/+) – 129. Во время последующей ФКС у обследуемых с положительной ИФА-пробой (+/+) диагноз КРР был установлен в 95% случаев. То есть чувствительность метода FIT в группе, имеющей положительный gFOBT в отношении КРР, составила 95%. При наличии одной или двух отрицательных FIT-проб (-/+ или -/-) в 78% случаев в процессе ФКС не было обнаружено КРР. То есть большая часть этих пациентов составила группу с ложноположительными результатами, подтверждая низкую специфичность gFOBT.

Итогом проделанной работы стал закономерный вывод авторов о том, что использование FIT в группе с положительным gFOBT значительно снижает количество ложноположительных результатов, что следует учитывать при проведении скрининговых программ. В то же время необходимо отметить, что в обследованной группе по окончательным диагнозам почему-то не оказалось больных с такими заболеваниями, как язвенный колит, болезнь Крона, а также с опухолями других отделов и органов ЖКТ, что и обусловило высокую специфичность тестов в отношении КРР.

Пилотные исследования, направленные на раннее выявление КРР при обследовании населения старших возрастных групп (55–75 лет) с использованием FIT, были проведены уже в 2003 г. в Австралии. Результатом этих исследований явилось создание скрининговых программ, которые помогают обнаружению рака на ранних стадиях и снижению смертности от данного заболевания [21].

В последние годы для FIT создано и автоматизированное обеспечение [35].



Наряду с FIT были разработаны иммуноферментные тесты для выявления в кале комплекса гемоглобина человека с гаптоглобином (hHb/Hp). Гаптоглобин (Hp) – (*греч.* hapto – привязывать, прикреплять) является гликопротеином плазмы крови, по своей электрофоретической подвижности относящимся к  $\alpha 2$ -глобулиновой фракции. Он способен с высокой специфичностью связывать свободный гемоглобин человека [50]. Гаптоглобин был открыт в 1938 г. М. Polonovski и М.Ф. Joyle [59]. Этот белок синтезируется и разрушается в печени. В сыворотке крови человека его содержание увеличивается с возрастом: у новорожденных оно составляет 50–480 мг/л, у детей от 6 мес до 16 лет – 250–1380, у взрослых до 60 лет – 150–2000, а у лиц старше 60 несколько снижается до 350–1750 мг/л [9]. В целом гаптоглобин составляет 1,2–1,4% от общего количества всех протеинов сыворотки крови.

М.Ф. Jayle и соавт. в 1946 г. показали существование трех наследственных типов гаптоглобина, отличающихся по молекулярной массе [42]. О. Smithies и соавт. в 1956 г. установили, что наследование гаптоглобина зависит от сочетания двух аутосомных кодоминантных аллельных генов – HP1 и HP2, что определяет фенотипы: Hp 1-1, Hp 2-2, Hp 2-1 [67, 68]. У европейцев чаще встречается Hp 2-1 и реже Hp 2-2, а у представителей африканского континента и индейцев Америки выявляется Hp 1-1. Кроме того, известно существование Hp 0 фенотипа. У таких людей гаптоглобин в крови отсутствует или его содержание значительно снижено. При Hp 0 фенотипе отмечается крайне тяжелое течение заболеваний, связанных с гемолизом эритроцитов [48, 49].

Гаптоглобин способен образовывать комплексы со свободным гемоглобином через его белковую часть – глобин. Гаптоглобин и гемоглобин в комплексе проявляют новые свойства, не присущие этим отдельным белкам. Так, обнаружено [50], что гаптоглобин в комплексе эффективно ингибирует свободнорадикальную активность гемоглобина, перекисное окисление липидов или разложение экзогенной перекиси водорода. Гаптоглобин, связывая гемоглобин при распаде эритроцитов, играет важную роль в сохранении железа в организме, поскольку в отличие от гемоглобина размеры молекул комплекса hHp/Hb слишком велики, чтобы пройти через гломерулярную мембрану.

В названном исследовании было определено и местонахождение гемоглобин-связывающего участка молекулы гаптоглобина методом селективного протеолиза. Авторы провели расщепление молекулы гаптоглобина рядом ферментов (плазмином, трипсином, химотрипсином, стафилококковой протеазой и термолизинном). Участки протеолитического расщепления были идентифицированы с помощью заново синтезированных NH<sub>2</sub>-концов. Анализ взаимодействия самого комплекса hHb/

Hp с этими ферментами позволил также выявить участки тяжелой цепи гаптоглобина, защищенные от расщепления присоединенным в них гемоглобином. Полученные результаты свидетельствуют о том, что аминокислотные остатки с 128 по 131, 136 и 137 тяжелой цепи гаптоглобина могут быть задействованы в осуществлении взаимодействия с гемоглобином, вследствие чего меняется конформация всей белковой структуры, что обуславливает протеолитическую устойчивость комплекса [50]. Одновременно было проведено еще несколько исследований, направленных на изучение свойств гаптоглобина и доказывающих обоснованность утверждения о существовании специфических участков связывания у обоих белков и о протеолитической устойчивости комплекса [40, 48].

Уровень гаптоглобина в плазме может возрастать при острых или хронических воспалительных процессах, а также при состояниях, сопровождающихся деструкцией тканей, причем при воспалении он является главной варьирующей составляющей 1-глобулиновой фракции [43]. Установлено, что изменения концентрации гаптоглобина в сыворотке крови возникают уже на ранних стадиях развития патологических процессов, что делает возможным использование его в качестве клинически значимого показателя [1]. В этом аспекте особого внимания заслуживают результаты изучения гаптоглобина при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В ряде работ показаны возрастание содержания гаптоглобина при ишемической болезни сердца и корреляция его уровней со степенью тяжести поражения сердца, в частности размерами инфаркта миокарда [5, 16] и летальностью от него. Однако доказать ценность концентрации гаптоглобина в аспекте долгосрочного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда не удалось [19].

Гемоглобин-связывающие свойства гаптоглобина используются не только в медицинской практике. Так, в настоящее время в судебной медицине выявление комплекса hHb/Hp применяется для установления наличия крови в пятнах неясного генеза. Содержимое пятна экстрагируют раствором, содержащим мочевины, и в эту вытяжку добавляют гаптоглобин. При наличии в пятне гемоглобина на фореграмме выявляются полосы комплекса hHb/Hp [12].

Принимая во внимание то, что комплекс hHb/Hp (в отличие от гемоглобина) более устойчив к действию пищеварительных протеолитических ферментов, можно предположить, что это свойство будет полезным для обнаружения гемоглобина в кале при скрытых кровотечениях не только из нижних, но и из верхних отделов ЖКТ.

В исследовании Т. Meguro и соавт. [55] иммунорадиометрическим методом были оценены диагностические возможности hHb, Hp и комплекса hHb/Hp (в сравнении с биохимическим gFOBT)

в разных биологических жидкостях. Диапазон выявляемых концентраций — от 3,1 до 800 нг/мл. Авторами установлено, что комплекс hHb/Нр в желудочном соке или фекальном экстракте более стабилен, чем свободный hHb. Из 48 образцов кала пациентов с КРР 44 (91,7%) дали положительный результат (выше 10 нг/мл) на содержание комплекса hHb/Нр, причем в 35 из них (72,9%) был положительный результат и на свободный hHb. Из 64 копрологических образцов от пациентов с колоректальными аденомами в 56 (87,5%) отмечены повышенные значения комплекса hHb/Нр, в 46 (71,9%) повышен уровень hHb, в 28 (43,8%) — hHb и лишь в 33 (51,5%) был положительным биохимический gFOBТ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что измерение концентрации комплекса hHb/Нр в кале может быть более чувствительным (чем другие тесты) для выявления злокачественных новообразований нижних отделов ЖКТ на ранних стадиях [55].

Исследование, проведенное в Германии в 2008 г., было посвящено изучению шести разных копрологических тестов, каждый из которых в отдельности или в комбинации друг с другом могли бы, по мнению авторов, быть пригодными для лабораторной диагностики КРР [45]. В образцах кала 186 пациентов с КРР, 113 — с колоректальными аденомами и 252 доноров исследовали следующие маркёры — hHb (iFOBТ), комплекс hHb/Нр, кальпротектин, *раковозэмбриональный антиген* (РЭА), *тканевой ингибитор металлопротеиназы-1* (TIMP-1) и белок S100A12. Установлено, что наилучшей диагностической значимостью в отношении КРР обладает S100A12, а далее в порядке убывания TIMP-1, комплекс hHb/Нр, hHb, кальпротектин и РЭА. В качестве математической модели оценки чувствительности и специфичности авторами использована Байесовская регрессия, по результатам которой наибольшими чувствительностью (88%) и специфичностью (95%) в отношении КРР обладала пара S100A12 и hHb/Нр. При заданной специфичности 98% наилучшей оказалась комбинация из трех маркёров — S100A12, комплекс hHb/Нр и TIMP-1, которая обеспечила диагностическую чувствительность 82%. Кроме того, показано, что любая из двух комбинаций маркёров обладает большей чувствительностью в отношении КРР по сравнению с iFOBТ [45].

В сходном исследовании А. Seig и соавт. [65] изучалась чувствительность метода ИФА для выявления в кале гемоглобина человека и комплекса hHb/Нр в отношении злокачественных новообразований нижних отделов ЖКТ и аденоматозных полипов толстой кишки. Уровни маркёров определили у 621 пациента с подозрением на злокачественные опухоли нижних отделов ЖКТ. Оптимальным *дискриминационным уровнем* (ДУ) для комплекса hHb/Нр был признан

2,0 мкг/г кала, обеспечивающий 83 и 73% чувствительности в отношении КРР и аденоматозных полипов, соответственно при специфичности 96%. Чувствительность теста hHb в отношении КРР составила 87%, а для аденоматозных полипов — 54% при специфичности 99%. Таким образом, авторы заключают, что оба теста отличаются примерно одинаковой чувствительностью в отношении КРР, а наибольшей в отношении аденоматозных полипов обладает комплекс hHb/Нр.

Представленные выше исследования находят у истоков мультипараметрического подхода к выявлению злокачественных новообразований нижних отделов ЖКТ, основанного на оценке скрытой крови в кале разными методами. Описанная рядом авторов устойчивость комплекса hHb/Нр к разрушающему действию протеолитических ферментов ЖКТ открывает перспективы исследования уровней этого маркёра в отношении опухолей и вышележащих отделов (например, рака пищевода, рака желудка).

### Иммуноферментные тесты для выявления в кале опухолевой формы пируваткиназы (M2-РК)

Одним из ключевых ферментов в анаэробном этапе клеточного дыхания (гликолиза) при расщеплении глюкозы до пировиноградной кислоты или лактата является *пируваткиназа* — РК (pyruvate kinase). РК обеспечивает перенос фосфатной группировки с фосфоэнолпирувата на АДФ, что сопровождается синтезом аденозинтрифосфата и пирувата.

Описаны две формы РК: высокоактивная, тетрамерная, для которой характерно высокое сродство к собственному субстрату — фосфоэнолпирувату, и менее активная, димерная, с низким сродством к этому субстрату — M2-РК [54, 56, 57]. Много лет назад было установлено, что интенсивность анаэробного гликолиза в раковых клетках в 10–15 раз выше, чем в норме. Поэтому закономерно было ожидать, что преобладать в них будет M2-РК, которая теперь называется опухолевой — Tu M2-РК (Tu — tumor) [27, 54, 57].

Переход тетрамерной формы РК в димерную индуцируется онкопротеинами, в частности активированной pp60v-src-киназой (белок гена src) и другими онкопротеинами, работающими путем прямого связывания M2-РК [28, 61]. Протеинкиназа pp60v-src катализирует присоединение ионов фосфата к остаткам тирозина белков в реакции фосфорилирования [28]. Было показано, что в результате трансфекции клеток геном src количество фосфорилированного тирозина в них увеличивается в 10 раз. Взаимодействие онкопротеинов с M2-РК в опухолевых клетках ведет к накоплению всех фосфометаболитов в количестве, превышающем возможности пируваткиназы, и они

вовлекаются в синтетические процессы, включая синтез нуклеиновых кислот [14].

Таким образом, в канцерогенезе имеет место метаболический атипизм, направленный на обеспечение роста и приспособление к относительному дефициту кислорода, что сопровождается формированием опухолевого фенотипа клеток. Одним из обязательных этапов при этом является переход к функционированию в процессах энергетического обмена тетрамерной формы РК к димерной. Поэтому одним из новых метаболических маркеров, для которого был разработан иммуноферментный метод выявления в кале, явилась опухолевая форма пируваткиназы М2-типа. К настоящему времени осуществлен ряд исследований уровней М2-РК в кале при КРР [38, 46, 69].

Целью работы С. Topus и соавт. [69] было изучение возможности использования в повседневной клинической практике пируваткиназы М2-типа, определяемой в кале, — fTu М2-РК (f — fecal), для предварительного отбора лиц, направляемых на эндоскопическое исследование для выявления новообразований толстой или прямой кишки. Уровни fTu М2-РК были оценены твердофазным ИФА у 33 пациентов с аденокарциномой толстой кишки и у 21 — с опухолью прямой кишки. В группу контроля вошли 42 условно здоровых донора. Авторы показали, что при ДУ, равном 4 Ед/мл, специфичность fTu М2-РК составила 93%. Выявлена корреляция уровня fTu М2-РК со стадией заболевания согласно TNM классификации и Duke's стадированию. Так, чувствительность fTu М2-РК для КРР повышалась от 60% при T1 стадии до 100% при T4 стадии и от 60% при Duke's A до 90% при Duke's D. Медиана составила 23,1 Ед/мл для аденокарциномы толстой кишки, 6,9 Ед/мл — для рака прямой кишки и 14,7 Ед/мл — для КРР в целом. По результатам исследования авторы сделали вывод, что с увеличением стадии КРР сопряжено повышение уровня fTu М2-РК [69].

В другом исследовании диагностической значимости fTu М2-РК, проведенном U. Naug и соавт., приняли участие 65 пациентов с КРР и 917 человек, асимптомных по данной нозологии [38]. При ДУ fTu М2-РК, равном 4 Ед/мл, чувствительность метода для рака толстой и прямой кишки составила соответственно 85 и 56% при специфичности 79%. Получив в целом обнадеживающие результаты, авторы считают этот маркер перспективным для дальнейшего изучения. В 2008 г. опубликовано сходное исследование fTu М2-РК, проведенное K. Koss и соавт. [46]. В протокол были включены 32 пациента с КРР, 10 с полипами толстой кишки и 13 человек контрольной группы. При ДУ, равном 3,33 Ед/мл, чувствительность метода составила 91% для КРР, 60% — для полипов размером более 1 см, 20% — для полипов менее 1 см при специфичности относительно группы контроля 92%. В одной из работ

было отмечено повышение уровней fTu М2-РК в 80% случаев и для рака желудка [37]. Однако эти данные нуждаются в подтверждении.

Дальнейшие исследования рассматриваемого маркера проводились в Германии в аспекте скрининга КРР. По результатам 6 исследований, в которых приняли участие 1906 человек, отмечено, что у 90,4% из них уровень fTu М2-РК находится в пределах нормы. В итоге рекомендуется выполнение этого анализа как первого этапа скрининга с последующей ФКС при дообследовании органов ЖКТ [29, 38].

Определенные надежды в разработке подходов к надежному скринингу КРР связывают с успехами метаболомики с помощью ядерно-магнитного резонанса, в частности с выявлением специфических метаболитов в кале и моче [17, 71], а также с обнаружением ряда гиперметилированных генов и их продуктов в сыворотке крови и кале [24, 32, 60, 70]. В результате исследования aberrантного метилирования опухолевого супрессорного гена Septin 9 в плазме крови у 92 пациентов с КРР, прошедших ФКС, и у 92 практически здоровых лиц было выявлено, что уровни этого маркера повышены в 95,6% случаев КРР и у 15,2% здоровых лиц. Кроме того у этих же категорий обследованных были оценены уровни РЭА и осуществлен gFOBT: РЭА превышал ДУ в 51,8% у больных КРР и в 14,8% у здоровых лиц, gFOBT оказался позитивным в 68,2% при КРР против 29,4% у здоровых людей. Отмечено, что концентрации всех трех маркеров чаще повышены при локализации колоректальной аденомы в правых отделах толстой кишки, чем в левых [70].

## Заключение

Согласно данным литературы, не вызывает сомнений, что иммуноферментные гемокультесты и fTu М2-РК являются перспективными для определения риска наличия опухолей и предопухолевых состояний в нижних отделах ЖКТ, т. е. выявления контингента для дообследования. В то же время использование тест-систем к разным эпитомам, в частности гемоглобина (различающихся по биодоступности, устойчивости и действию пищеварительных ферментов), разная аналитическая чувствительность FIT-систем, использование различных буферов для разведения кала не позволяют пока составить окончательное представление о сравнительной чувствительности копро-тестов при КРР разных стадий и при предраковых заболеваниях кишечника. Недостаточно данных по исследованию кала и при других опухолевых и неопухолевых заболеваниях ЖКТ, что не позволяет судить о специфичности этих тестов. Тем не менее, целесообразность их использования в первых этапах скрининговых программ признается сегодня многими исследователями.

## Список литературы

1. Бейсембаева Р.У. Гаптоглобин и его клиническое значение // Клин. мед. — 1986. — № 1. — С. 13–15.
1. *Beusembayeva R.U.* Haptoglobin and its clinical value // Klin. med. — 1986. — N 1. — P. 13–15.
2. Гиршберг Л. Техника исследования и клиническое значение скрытой крови в испражнениях // Врач. газета. — 1922. — № 9.
2. *Girshberg L.* Technic of investigation and clinical value of occult blood in stool // Vrach. gazeta. — 1922. — N 9.
3. Кулибакин Б.В. Большая медицинская энциклопедия. — 1976. — Изд. 3-е / Под ред. Б.В. Петровского. — Т. 3. — С. 38.
3. *Kulibakin B.V.* Large medical encyclopedia. — 1976. — 3 ed. / ed. B.V. Petrovsky. — Vol. 3. — P. 38.
4. Кулибакин Б.В. Там же. — Т. 5. — С. 68.
4. *Kulibakin B.V.* Ibid. — Vol. 5. — P. 68.
5. Мовшович Б.Л., Русаков В.М. Исследование сывороточного гаптоглобина и внеэритроцитарного гемоглобина при некрозах миокарда // Кардиология. — 1972. — № 5. — С. 116.
5. *Movshovich B.L., Rusakov V.M.* Investigation of serum haptoglobin and ectoglobular hemoglobin at necroses of myocardium // Cardiology. — 1972. — N 5. — P. 116.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 г. / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2009. — 190 с.
6. A state of oncologic aid to the population of Russia in 2008 / eds. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. — M., 2009. — 190 p.
7. Степанов Б.И. Большая медицинская энциклопедия, 1976. — Изд. 3-е / Под ред. Б.В. Петровского. — Т. 8. — С. 446.
7. *Stepanov B.I.* Large medical encyclopedia, 1976. — 3 ed. / ed. B.V. Petrovsky. — Vol. 8. — P. 446.
8. Тимофеев Ю.М. Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения // РМЖ. Независ. изд. практ. вр. — 2004. — Т. 12, № 11. — С. 653–656. — [http://www.rmj.ru/articles\\_304.htm](http://www.rmj.ru/articles_304.htm).
8. *Timofeyev Yu.M.* Colorectal cancer: modern aspects of diagnostics and treatment // RMZ. independent publication for practitioners. — 2004. — Vol. 12, N 11. — P. 653–656. — [http://www.rmj.ru/articles\\_304.htm](http://www.rmj.ru/articles_304.htm).
9. Туц Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. — М.: Лабинформ, 1997. — 942 с.
9. *Tiuts N.U.* Encyclopedia of clinical laboratory tests. — M.: Labinform, 1997. — 942 p.
10. Трифонов Е.В. Психофизиология человека // Русско-англо-русская энциклопедия. — 2009. — 13-е изд. — <http://www.tryphonov.ru/tryphonov1/terms1/ideal.htm>.
10. *Trifonov Ye.V.* Human psychophysiology // Russian-English-Russian encyclopedia. — 2009. — 13 ed. — <http://www.tryphonov.ru/tryphonov1/terms1/ideal.htm>.
11. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология: учебник. — 2007. — 560 с.
11. *Chissov V.I., Daryalova S.L.* Oncology: the textbook. — 2007. — 560 p.
12. Энциклопедический словарь по судебной медицине и смежным проблемам / Под ред. Корсакова С.А. — <http://www.med-pravo.ru/SudMed/Dictionary/letterGag.htm>.
12. The encyclopedic dictionary on forensic medicine and adjoining problems / ed. Korsakov S.A. — <http://www.med-pravo.ru/SudMed/Dictionary/letterGag.htm>.
13. Allison J.E. et al. Comparing fecal immunochemical tests: improved standardization is needed // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 142. — P. 422–424.
14. Atkinson D.E., Walton C.M. Adenosine triphosphate conservation in metabolic regulation // J. Biol. Chem. — 1967. — Vol. 10. — P. 3239–3241.
15. Bertario L. Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test a nested case-control study // Eur. J. Cancer. — 1999. — Vol. 35. — P. 973–977.
16. Bilgrami G., Tyagi S.P., Qasum A. Serum haptoglobin in cases of ischemic heart diseases // Jpn. Heart J. — 1980. — Vol. 21, N 4. — P. 505–510.
17. Bresaller R.S. Blood-Based Biomarkers: Key Concepts in development and Clinical validation for CRC in Population screening // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
18. Burtonwood C. Monitoring faecal occult blood test positivity in the NHS Bowel Cancer Screening Programme // Ibid.
19. Chapelle J.P., Albert A., Smeets J.P. et al. Effect of the haptoglobin phenotype on the size of a myocardial infarct // New Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 307, N 8. — P. 457–463.
20. Church T.R. et al. Fecal occult blood screening in the Minnesota Study: Sensitivity of the screening test // J. Natl. Cancer Inst. — 1997. — Vol. 91. — P. 1440–1448.
21. Cole S.R. Cancer Downstaging As a Consequence of the Australian National Bowel Cancer Screening Program // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
22. Collins J.F., Lieberman D.A., Durbin T.E. et al. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 142 (2). — P. 81–85.
23. Dekker E. How to deal with patients with a positive family history for CRC in population screening // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
24. De Vos T. Septin 9 DNA Methylation Biomarker for the Detection of Colorectal Cancer in Blood // Ibid.
25. Duffy M.J. Use of biomarkers in screening for cancer // Tumor Biol. — 2011. — Vol. 32 (suppl. 1). — P. 5–56; O16.4 (S49).
26. Ederer F. et al. Fecal occult blood screening in the Minnesota Study: Role of chance detection of lesions // J. Natl. Cancer Inst. — 1997. — Vol. 89. — P. 1423–1428.
27. Eigenbrodt E., Kallinowski F., Ott M. et al. Pyruvate kinase and the interaction of amino acid and carbohydrate metabolism in solid tumors // Anticancer Res. — 1998. — Vol. 18. — P. 3267–3274.
28. Eigenbrodt E., Mazurek S., Friis R.R. Double role of pyruvate kinase type M2 in the regulation of phosphometabolite pools // Cell Growth and Oncogenesis. — 1998. — P. 15–30.
29. Ewald N., Shaller M., Bayer M. et al. Fecal pyruvate kinase-M2 (tumor M2-PK) measurement: a new screening concept for colorectal cancer // Anticancer Res. — 2007. — Vol. 27 (4A). — P. 1949–1952.
30. Faivre J., Tazi M.A. Fecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality; a case control study // Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 79. — P. 680–683.
31. Fraser C.G., Matthew C.M., Mowat N.A. et al. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac fecal occult blood test in a screening program for colorectal cancer: an observation study // Lancet Oncol. — 2006. — Vol. 7 (2). — P. 127–131.
32. Goodenowe D. Validation of Low Serum GTA-446 Levels for Identifying Subjects with High CRC Risk // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
33. Gregersen T. Untersuchungen tiber okkulte Blutungen // Arch. f. Ver-dauungskrankheiten, B. XXV, 1919.
34. Halloran S., Launoy G., Zappa M. Faecal occult blood testing // European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. — 2010. — First Edition.
35. Halloran S., Pearson S. OC-Sensor DIANA immunochemical faecal occult blood test analytical performance // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
36. Hardcastle J.D. et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1471–1477.

37. *Hardt P.D., Toepler M., Ngoumou B.* et al. Fecal pyruvate kinase (ELISA based on a combination of clone 1 and 3 antibodies) for gastric cancer // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol. 23. – P. 851–854.
38. *Haug U., Rothenbacher D., Wentz M.N.* et al. Tumor M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients // *Br. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 7; 96 (9). – P. 1329–1334.
39. *Hewitson P., Glasziou P.P., Irwig L.* et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. – Issue 1. – Art. No.: CD001216. DOI: 10.1002/14651858.CD001216.pub2. (Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration Published by John Wiley & Sons, Ltd).
40. *Hwang P.K., Greer J.* // *J. Biol. Chem.* – 1980. – Vol. 255. – P. 3038–3041.
41. *Imperiale T.F.* Molecular markers – are they ready yet? // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
42. *Jayle M.F., Judas O.* Formule glycoprotéidique du plasma sanguine // *Helv. Chim. Acta.* – 1946. – Vol. 29. – P. 1310–1314.
43. *Johansson B.G., Kindmark C.O., Irele E.Y.* et al. Sequential changes of plasma proteins after myocardial infarction // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1972. – Vol. 124. – P. 117–126, 134–141.
44. *Jover R.* et al. Factors related with detection of adenomas in screening colonoscopy // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
45. *Karl J., Wild N., Tacke M.* et al. Improved diagnosis of colorectal cancer using a combination of fecal occult blood and novel fecal protein markers // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 6 (10). – P. 1122–1128.
46. *Koss K., Maxton D., Jankowski J.A.* Faecal dimeric M2 pyruvate kinase in colorectal cancer and polyps correlates with tumour staging and surgical intervention // *Colorectal Dis.* – 2008. – Vol. 10 (3). – P. 224–228.
47. *Kronborg O.* et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 1467–1471.
48. *Kurosky A., Barnett D.R., Lee T.-H.* et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1980. – Vol. 77. – P. 3388–3392.
49. *Lange V.* Haptoglobin polymorphism – Not only a genetic marker // *Anthropol.* – 1992. – Vol. 50. – P. 281–302.
50. *Lustbader J.W., Arcoletto J.P.* et al. Hemoglobin-binding site on haptoglobin probed by selective proteolysis // *J. Biol. Chem.* – 1983. – Vol. 258 (2). – P. 1227–1234.
51. *Mandel J.S.* et al. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 434–437.
52. *Mandel J.S.* et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 1365–1371.
53. *Matsuda T.* The Characteristics of Interval Cancers and Right-sided Lesions from the Japanese Perspective // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
54. *Mazurek S., Grimm H., Oehmke M.* et al. Tumor M2-PK and glutaminolytic enzymes in the metabolic shift of tumor cells // *Anticancer Res.* – 2000. – Vol. 20. – P. 5151–5154.
55. *Meguro T.* Measurement of fecal hemoglobin-haptoglobin complex as a new diagnostic tool of lower GIT diseases // *Hokkaido Igaku Zasshi.* – 1994. – Vol. 69 (4). – P. 995–1009.
56. *Melo R.F., Stevan F.R., Campello A.P.* et al. Occurrence of the crabtree effect in HeLa cells // *Cell Biochem. Funct.* – 1998. – Vol. 16. – P. 99–105.
57. *Oremek C.M., Teigelkamp S., Kramer W.* et al. The pyruvate kinase isoenzyme tumor M2 (Tu M2-PK) as a tumor marker for renal carcinoma // *Anticancer Res.* – 1999. – Vol. 19. – P. 2599–2602.
58. *Pohl H.* Incomplete adenoma resection during colonoscopy. The Complete Adenoma Resection Study (CARE Study) // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
59. *Polonovski M., Jayle M.F.* Existence dans le plasma sanguin d'une substance activant l'action peroxydasique, l'haptoglobine // *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* – 1938. – Vol. 129. – P. 457–460.
60. *Prdersen S.K.* et al. Discovery and validation of novel DNA methylation biomarkers for colorectal cancer with application to blood testing // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
61. *Presek P., Reinacher M., Eigenbrodt E.* Pyruvate kinase type M2 is phosphorylated at tyrosine residues in cells transformed by Rous sarcoma virus // *FEBS Letters.* – 1988. – Vol. 242. – P. 194–198.
62. *Rex D.K.* Serrated lesions, variable detection, pathologic interpretation and interobserver variation // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
63. *Sanduleanu S.* Incidence and potential explanations of interval cancers after colonoscopy // *Ibid.*
64. *Schoen E.R.* Interval Cancers in the PLCO Trial // *Ibid.*
65. *Seig A., Thoms C., Lüthens K.* et al. Detection of colorectal neoplasms by the highly sensitive hemoglobin-haptoglobin complex in feces // *Int. J. Colorectal Dis.* – 1999. – Vol. 14 (6). – P. 267–271.
66. *Senore C.* The burden for surveillance of population screening programs // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
67. *Smithies O.* Zone electrophoresis in starch gels: Group variations in the serum proteins of normal human adults // *Biochemistry.* – 1955. – Vol. 61. – P. 629–641.
68. *Smithies O., Walker N.F.* Notation for serum-protein groups and the genes controlling their inheritance // *Nature.* – 1956. – Vol. 178. – P. 694–695.
69. *Tonus C., Neupert G., Sellinger M.* Colorectal cancer screening by non-invasive metabolic biomarker fecal tumor M2-PK // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12 (43). – P. 7007–7011.
70. *Toth K.* et al. Plasma methylated Septin9 is a screening marker in both left- and right-sided colon cancer. Comparison to FOBT and CEA results // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.
71. *Wang H.* et al. A New And Highly Sensitive Screening Tool For Colorectal Adenomatous Polyps Using A Spot Urine Metabolomics Test // *Ibid.*
72. *WGO Practice Guidelines.* – 2008.
73. *Zauber A.G.* Adherence to Screening in a Randomized Controlled Trial of a One-Time Screening Colonoscopy versus Program of Annual Fecal Occult Blood Test (gFOBT): Implications of Lower gFOBT Adherence to Screening on Colorectal Cancer Mortality Reduction // WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 18, 2012.

УДК 616.345-006.5-056.7-089

## Семейный аденоматоз толстой кишки: хирургическое лечение с применением клеточной трансплантации

Ю.А. Шельгин<sup>1</sup>, А.М. Кузьминов<sup>1</sup>, Д.В. Вышегородцев<sup>1</sup>,  
Л.Л. Капуллер<sup>1</sup>, Г.Т. Сухих<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздравсоцразвития РФ

<sup>2</sup> ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»  
Минздравсоцразвития РФ

### Familial adenomatosis coli: surgical treatment with cellular transplantation

Yu.A. Shelygin<sup>1</sup>, A.M. Kuzminov<sup>1</sup>, D.V. Vyshegorodtsev<sup>1</sup>, L.L. Kapuller<sup>1</sup>, G.T. Sukhikh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State government-financed institution «State Scientific Center of Coloproctology»  
Ministry of Health and Social Development the Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State government-financed institution «Kulakov Science Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology»  
Ministry of Health and Social Development the Russian Federation

**Цель исследования.** Создание реконструированной слизистой оболочки прямой кишки с целью улучшения результатов хирургического лечения семейного аденоматоза толстой кишки (САТК).

**Материал и методы.** 27 больным САТК проведено хирургическое лечение, включающее колэктомию, демукозацию прямой кишки и аллогенную клеточную трансплантацию фетальными клетками кишечного эпителия и мезенхимы различного происхождения с целью создания реконструированной слизистой оболочки. У 5 больных сформирован илеоректальный анастомоз, у 22 – тонкокишечные резервуары.

**Результаты.** За период от 4 до 12 нед у всех пациентов отмечено формирование слизистой оболочки в прямой кишке. При наблюдении от 1 года до 5 лет роста полипов не выявлено у 26 (96,3%) пациентов.

**Выводы.** Для создания реконструированной слизистой оболочки прямой кишки может успешно применяться клеточная трансплантация. Сохранение части прямой кишки после колэктомии и формиро-

**Aim of investigation.** To develop reconstructed mucosa of the rectum for improvement results of surgical treatment of *familial adenomatosis polyposis coli* (FAP).

**Material and methods.** Overall 27 patients with FAP underwent surgical treatment including colectomy, demucosation of rectum and allogenic transplantation of fetal intestinal epithelium cells and mesenchyma of various origin to develop reconstructed mucosa. In 5 patients the ileorectal anastomosis, in 22 – small-intestinal reservoirs were created.

**Results.** During period from 4 to 12 wks development of rectal mucosa was observed in all patients. At follow-up from 1 year to 5 years no proliferation of polyps was revealed in 26 (96,3%) patients.

**Conclusions.** Cell transplantation can successfully be applied for development of reconstructed rectal mucosa. Keeping part of rectum after colectomy and formation of smallintestinal reservoir allows to keep natural intestinal passage with good functional results.

**Key words:** familial adenomatosis polyposis coli, cell transplantation, mesenchyma, intestinal epithelium.

**Вышегородцев Дмитрий Вячеславович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей колопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация:

vyshegorodtsev@mail.ru; 123423, Москва, ул. Салыма-Адила, д. 2, ФГБУ «ГНЦ колопроктологии» Минздравсоцразвития РФ

**Vyshegorodtsev Dmitry V.** – MD, senior research associate, department of general coloproctology Federal State government-financed institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of Health and Social Development the Russian Federation. Contact information: vyshegorodtsev@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam Adyla str., 2, Federal State government-financed institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of Health and Social Development the Russian Federation.

вание тонкокишечного резервуара позволяет сохранить естественный кишечный пассаж с хорошими функциональными результатами.

**Ключевые слова:** семейный аденоматоз толстой кишки, клеточная трансплантация, мезенхима, кишечный эпителий.

**В** настоящее время установлено, что в геноме человека различные мутации, возникающие в APC (Adenomatous Polyposis Coli)-гене, в большинстве случаев приводят к развитию *семейного аденоматоза толстой кишки* – САТК [3, 10, 13–15, 21, 22]. Данная патология характеризуется поражением толстой кишки множеством полипов с неизбежным развитием рака. Поэтому радикальное хирургическое лечение при этом заболевании предусматривает удаление всей толстой кишки [1, 4, 5].

Нередко оперативное вмешательство завершается формированием постоянной илеостомы на передней брюшной стенке и приводит больного к стойкой инвалидизации. Очевидно, операции, направленные только на спасение жизни больного без учета восстановления его социального статуса, не могут приносить полного удовлетворения хирургам и пациентам.

На сегодняшний день основным хирургическим методом сохранения естественного кишечного пассажа после удаления всей толстой кишки является создание тазовых тонкокишечных резервуаров с формированием илеоанального анастомоза. Мировой опыт выполнения подобных операций свидетельствует о том, что наряду с хорошими непосредственными и отдаленными результатами лечения сообщается и о значительном числе послеоперационных осложнений – до 48%. В отдаленные сроки наблюдения нередко развиваются такие поздние осложнения, как дилатация резервуара, резервуйт и недостаточность анального сфинктера [2, 6, 12, 16–18, 20].

В связи с этим требуется разработка новых методов хирургического лечения больных САТК, позволяющих предотвратить развитие рака толстой кишки, сохранить естественный кишечный пассаж и добиться хороших функциональных результатов.

### Материал и методы исследования

В ГНЦ колопроктологии разработан способ сохранения естественного кишечного пассажа при хирургическом лечении САТК. Проводится удаление толстой кишки с сохранением дистальной части прямой кишки. Частичная мобилизация прямой кишки позволяет исключить повреждение правого и левого подчревных сплетений, которые в полости таза связаны с тазовым сплетением.

Именно поэтому сохранение дистальной части прямой кишки вместе с указанными структурами является важным фактором для достижения хороших функциональных результатов. Кроме того, оставшийся отрезок кишки делает возможным анастомозирование тонкокишечного резервуара с прямой кишкой, а не с анальным каналом.

Для предотвращения роста полипов выполняется удаление *слизистой оболочки (СО)* прямой кишки (демукозация). Осуществляется клеточная трансплантация с целью формирования реконструированной СО, после чего восстанавливается непрерывность желудочно-кишечного тракта. При анализе данных научной литературы нам не встретилось аналогичных работ, хотя в последние годы опубликованы результаты ряда экспериментальных исследований, показывающих возможность получения полноценного кишечного сегмента методом тканевой инженерии [7–9, 11, 19].

Методика выполнения клеточной трансплантации с целью создания реконструированной слизистой оболочки прямой кишки разработана совместно с Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова.

Для формирования реконструированной СО проводится аллотрансплантация в демукозированную прямую кишку фетальных клеток эпителиального происхождения и мезенхимы различного происхождения.

Суммарную культуру фетальных аллогенных соматических клеток кишечного эпителия и мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения, обогащенную стволовыми и прогениторными предшественниками, получали от плодов человека 8–12 недель гестации. В качестве донорского использовался абортивный материал, который поступал из лицензированных учреждений. Проводилось кариотипирование исходного биологического материала. В работе применялся только материал, прошедший тщательное тестирование на наличие различных вирусов и антител.

Для получения первичной культуры использовали ферментативную дезагрегацию ткани (0,025% раствор коллагеназы 1-го типа). Клетки культивировали на полной питательной среде DMEM/F12 (Gibco) – в соотношении 1:1 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Hy Clone, США), пенициллина/стрептомицина (Gibco) – 20 нг/мл, L-глутамин. Подсчет клеток в исходной суспензии и при последующих диссоциациях

клеточных агрегатов проводили в камере Горяева, а их жизнеспособность определяли стандартным тестом с трипановым синим. Срок культивирования составил 10–12 сут (3–4 пассажа) с последующей трансплантацией в демукозировавшую прямую кишку. Общее количество трансплантированных клеток  $400\text{--}450 \times 10^6$ . Жизнеспособность культур 85–90%.

Техника операции заключается в следующем. Мобилизация ободочной кишки и пересечение брыжейки осуществляются по общепринятым принципам. Тонкую кишку пересекают непосредственно у места перехода в слепую кишку. Затем с помощью сшивающего аппарата формируется J-образный тонкокишечный резервуар.

Со стороны промежности выполняется демукозация прямой кишки. Разработаны два варианта вмешательства. При первом варианте демукозацию проводят одновременно с удалением толстой кишки. Над зубчатой линией производят циркулярный разрез слизистой прямой кишки и при помощи электрокоагуляции осуществляют ее отделение на протяжении 3–4 см в проксимальном направлении. Далее через анальный канал в прямую кишку вводят булавовидный инструмент, на котором ее завязывают тесьмой и эвагинируют через анальный канал на промежность. При помощи электрокоагуляции, начиная от границы уже частично демукозированной кишки, выполняют дальнейшее отделение слизистой оболочки вместе с подслизистой основой (патент на изобретение № 2402983 «Способ лечения семейного аденоматоза толстой кишки»).

После того как слизистая отделена полностью, в мышечный слой прямой кишки инъекционным методом, начиная непосредственно от зубчатой линии, вводится клеточный трансплантат. Инъекции осуществляются в шахматном порядке таким образом, чтобы площадь участка инфильтрации демукозированной прямой кишки составляла около  $2\text{ см}^2$ . Затем прямую кишку отсекают у проксимальной границы введения клеточного материала на расстоянии 8–10 см от зубчатой линии. Культю кишки прошивают линейным сшивающим аппаратом и инвагинируют в полость таза. Со стороны промежности в культю вводят сшивающий аппарат и формируют резервуаро-ректальный анастомоз. Операция завершается формированием превентивной илеостомы (патент на изобретение № 2442543 «Способ сохранения естественного кишечного пассажа у больных семейным аденоматозом толстой кишки после колэктомии»).

Второй вариант вмешательства предусматривает демукозацию прямой кишки через 1,5–2 мес после первой операции — он выполняется только при отсутствии осложнений в зоне анастомоза. Трансанально производится циркулярный разрез СО прямой кишки сразу над зубчатой линией.

Дальнейшее отделение слизистой осуществляется с использованием технологий *трансанальной эндомикрохирургии* (ТЭМ). Через операционный ректоскоп при помощи аппарата «Ultracision Harmonic Scalpel» осуществляется отделение СО прямой кишки до линии анастомоза. После этого проводится этап клеточной трансплантации.

Спустя 14–15 дней после операции с целью стимуляции процессов формирования реконструированной слизистой демукозированной прямой кишки проводилось дополнительное эндоректальное введение фетальных клеток эпителиального происхождения (100 млн). Внутривенно вводили мезенхимальные клетки-предшественники гемопоэтического происхождения (100 млн). При помощи подкожных инъекций имплантировали комплекс биологически активных ростовых факторов фетального происхождения.

### Результаты исследования и их обсуждение

Хирургические вмешательства с использованием технологий клеточной трансплантации выполнены у 27 больных САТК в возрасте от 17 до 40 лет. Мужчин было 12, женщин 15. У 22 пациентов после колэктомии, демукозации прямой кишки и клеточной трансплантации сформирован тазовый тонкокишечный резервуар, у 5 операция завершена формированием илеоректального анастомоза.

Все больные были детально информированы о характере своего заболевания, дали информированное согласие на участие в исследовании и применение у них клеточной трансплантации.

Из 27 пациентов послеоперационные осложнения отмечены у 4 (14,8%). У 2 из них в ближайшем послеоперационном периоде возникло кровотечение из демукозированной прямой кишки, что потребовало проведения только консервативных мероприятий (достигнут положительный эффект). У одной пациентки развилась перфорация острой язвы тощей кишки (выполнена релапаротомия). И еще в одном случае обнаружена недостаточность анастомоза между тонкокишечным резервуаром и демукозированной прямой кишкой, по поводу чего проводилось консервативное противовоспалительное лечение.

В сроки от 2 мес до 2,5 года петлевые илеостомы были закрыты и восстановлен естественный кишечный пассаж у 20 пациентов: у 4 сформирован илеоректальный анастомоз, у 16 — тонкокишечный резервуар. После закрытия илеостомы и включения тонкокишечного резервуара в кишечный пассаж ни у одного больного не отмечено поздних осложнений при наблюдении от 3 мес до 5 лет.

Прослежены 19 пациентов из 20. Как удалось установить, частота стула стабилизировалась в первые 6 мес после закрытия илеостомы. Если в





Рис. 1. Биоптат реконструированной слизистой оболочки прямой кишки. Через 4 нед после операции. Окраска гематоксилином и эозином, ×100



Рис. 2. Рентгенограмма прямой кишки и резервуара через 4 нед после операции (тугое наполнение контрастным веществом)

течение первых 3 мес она варьировала в широких пределах — от 4 до 15 раз в сутки, то к 6-му месяцу после операции у подавляющего числа больных с резервуарами составляла от 2 до 6 раз. Только у одного пациента с тонкокишечным резервуаром стул был до 15 раз в сутки. Несколько худшие результаты отмечены у 3 прослеженных больных с илеоректальным анастомозом: у 2 стул до 12 раз и у одного 6–8 раз в сутки. Необходимость в ночной дефекации в первые 3 мес отмечалась у 15 человек. Однако через 6 мес она наблюдалась только у 2 больных. Следует сказать, что этот показатель зависит от времени последнего приема



Рис. 3. Рентгенограмма прямой кишки и резервуара через 4 нед после операции (после удаления контрастного вещества)

пищи, и через 6 мес все пациенты вырабатывают свой индивидуальный режим питания, позволяющий избежать ночной дефекации. Спустя 6 мес после закрытия илеостомы никто не отмечал признаков недержания кишечного содержимого. Все пациенты социально адаптированы.

Для оценки процессов формирования реконструированной слизистой оболочки прямой кишки проводились эндоскопические и морфологические исследования.

Через 4 нед после операции при эндоскопии установлено: у 20 пациентов поверхность прямой кишки розовая, блестящая, без контактной ранимости и наложений фибрина. Местами уже прослеживается деформированный сосудистый рисунок. Эндоскопическая картина соответствует неизменной слизистой оболочке кишки.

При исследовании биоптатов определяется участок слизистой толстой кишки с деформированными расширенными криптами, содержащими избыточное количество крупных бокаловидных клеток, распространяющихся на поверхность слизистой. В собственной пластинке отек и небольшое количество лимфоцитов и плазмочитов. Капилляры и вены расширены (рис. 1).

У 7 больных островки слизистой оболочки чередовались с участками грануляционной ткани. Это потребовало дополнительного введения клеточного материала от 1 до 3 раз. Формирование реконструированной слизистой у этих пациентов отмечено спустя 8–12 нед после операции.

При рентгенологическом исследовании через 4 нед оставшиеся отделы прямой кишки имели



Рис. 4. Биоптат реконструированной слизистой оболочки прямой кишки. Через 4 года после операции. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

близкую к привычной форму, сохранена ампулярность. Отчетливо прослеживается ее резервуарная функция, эластичность стенок сохранена в полном объеме. Хорошо видны складки слизистой, характерные для прямой кишки. Эвакуаторная функция также сохранена (рис. 2 и 3).

Таким образом, у всех пациентов в достаточно короткие сроки обнаружено формирование реконструированной слизистой оболочки прямой кишки.

Большой интерес представляет состояние реконструированной слизистой прямой кишки в отдаленные сроки после клеточной трансплан-

тации. В период от 3 мес до 5 лет эндоскопический контроль осуществлен у всех 27 больных. Реконструкция СО отмечена во всех наблюдениях. При этом отчетливо прослеживается сосудистый рисунок, слизистая гладкая, блестящая, без контактной ранимости. При исследовании биоптатов в слизистой оболочке толстой кишки определяется деформация крипт и гиперплазия бокаловидных клеток. В собственной пластинке умеренная лимфоидная инфильтрация. Участков дисплазии эпителия не найдено (рис. 4). Роста полипов не выявлено у 26 (96,3%) человек. У одного пациента после выполнения отсроченной демукозациии при помощи технологий ТЭМ через 6 мес обнаружена тубулярная аденома в области резервуароректального анастомоза, что обусловлено неполным удалением слизистой в зоне скрепок анастомоза.

### Выводы

Приведенные данные позволяют утверждать, что в хирургическом лечении больных САТК может успешно применяться клеточная трансплантация. Использование фетальных клеток кишечного эпителия и мезенхимы различного происхождения приводит к формированию реконструированной слизистой оболочки в демукозированной прямой кишке и устранению роста полипов. Это дает возможность сохранить дистальную часть прямой кишки и восстановить естественный кишечный пассаж по желудочно-кишечному тракту с сохранением эвакуаторной функции и функции анального держания.

По нашему мнению, предпочтительным является новый метод операции, включающий колэктомию, демукозацию прямой кишки, формирование J-образного тонкокишечного резервуара и наложение резервуароректального анастомоза. При отсутствии злокачественных новообразований прямой и ободочной кишки данный метод может стать операцией выбора в хирургическом лечении рассматриваемой категории больных.

### Список литературы

1. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии: Учебное пособие. — Ростов н/Д: «Феникс», 2001. — С. 320–332.
1. Vorob'yev G.I. Basics of coloproctology: Manual. — Rostov-on-Don: «Phoenix», 2001. — P. 320–332.
2. Barton J.G., Paden M.A., Lane M., Postier R.G. Comparison of postoperative outcomes in ulcerative colitis and familial polyposis patients after ileoanal pouch operations // *Am. J. Surg.* — 2001. — Vol. 182. — P. 616–620.
3. Behrends J., Jerchow B.A., Wurtele M. et al. Functional interaction of an axon homolog, conductin, with b-catenin, APC, and GSK3 // *Science.* — 1998. — Vol. 280. — P. 596–599.
4. Bulow S. Familial polyposis // *Dan. Med. Bull.* — 1987. — Vol. 34. — P. 1–15.
5. Bussey H.J.R., Evers A.A., Ritchie S.M., Thomson J.P.S. The rectum in adenomatous polyposis: The St-Mark's policy // *Br. J. Surg.* — 1985. — Vol. 72 (suppl.). — P. 29–31.
6. Campos F.G., Perez R.O., Imperiale A.R. et al. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy? // *Arq. Gastroenterol.* — Vol. 46, N 4. — P. 294–299.
7. Choi R.S., Reiqler M., Pothoulakis C. et al. Studies of brush border enzymes, basement membrane components, and electrophysiology of tissue-engineered neointestine // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33. — P. 991–997.
8. Grikscheit T.C. et al. Tissue-engineered colon exhibits function in vivo // *Surgery.* — 2002. — Vol. 32. — P. 200–204.
9. Grikscheit T.C., Vacanti J.P. Tissue-engineered stomach

- from autologous and syngeneic tissue // *J. Surg. Res.* – 2002. – Vol. 107. – P. 277–288.
10. *Groden J., Thliveris A., Samowitz W.* et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene // *Cell.* – 1991. – Vol. 66. – P. 589–600.
  11. *Kaihara S.* et al. Long-term follow-up of tissue-engineered intestine after anastomosis to native small bowel // *Transplantation.* – 2000. – Vol. 69. – P. 1927–1932.
  12. *Kasraoui M., Cohen R., Nicholls J.* Results of surgical of the pouch after failed restorative proctocolectomy // *Dis. Colon. Rectum.* – 2004. – Vol. 47. – P. 869–675.
  13. *Kinzler K.W., Nilbert M.C., Su L.K.* et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21 // *Science.* – 1991. – Vol. 253. – P. 661–665.
  14. *Miyoshi Y., Ando H., Nagase H.* et al. Germline mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89. – P. 4452–4456.
  15. *Nishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y.* et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients // *Science.* – 1991. – Vol. 253. – P. 665–669.
  16. *Oded Zmora, Jonathan E. Efron, Juan J. Nogueras* et al. Reoperative abdominal and perineal surgery in ileoanal pouch patients // *Dis. Colon Rectum.* – 2001. – Vol. 44, N 9. – P. 1310–1314.
  17. *Pars Y.R., Olschwang S., Desaint B.* et al. Familial adenomatous: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 233. – P. 360–364.
  18. *Soravia C., Cohen Z.* Familial adenomatous polyposis // *Current therapy in colon and rectum surgery* / Eds. *Fazio V.N., Church J.M., Delaney C.P.* – 2<sup>nd</sup> ed. – Philadelphia: Elsevier-Mosby, 2004. – P. 349–353.
  19. *Tavakkolizaden A.* et al. Tissue-engineered neomucosa: morphology, enterocyte dynamics, and SGLT – 1 expression topography // *Transplantation.* – 2003. – Vol. 75. – P. 181–185.
  20. *Thompson-Fawcett M.W., Marcus V.A., Redston M.* et al. Adenomatous polyps develop commonly in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis // *Dis. Colon Rectum.* – 2001. – Vol. 44, N 3. – P. 347–353.
  21. *Varesco L., Gismondi V., James R.* et al. Identification of APC gene mutations in Italian adenomatous polyposis coli patients by PCR-SSCP analysis // *Am. J. Hum. Genet.* – 1993. – Vol. 52. – P. 280–285.
  22. *White R.L.* Tumor suppressing pathways // *Cell.* – 1998. – Vol. 92. – P. 591–592.

УДК [616.98:579.835.12]-085.27

# Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* при приеме нестероидных противовоспалительных средств

В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии  
им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

## *H. pylori* eradication therapy for patients receiving nonsteroid antiinflammatory drugs

V.T. Ivashkin, T.L. Lapina

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

**Цель обзора.** Осветить значение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* для профилактики и лечения гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

**Основные положения.** НПВС и *H. pylori* служат независимыми факторами риска язвообразования. Проведение эрадикационной терапии *H. pylori* является важнейшей мерой предупреждения гастродуоденальной язвы и ее осложненного течения, особенно если профилактика проведена до начала приема НПВС.

При длительном применении НПВС профилактический эффект от эрадикации *H. pylori* менее выражен. Низкие дозы или специальные лекарственные формы аспирина могут не только вызывать эрозии и язвы, но и приводить к развитию желудочно-кишечных кровотечений. Своевременное проведение эрадикационной терапии у лиц, принимающих аспирин, может снизить риск возникновения у них язвенного кровотечения даже без поддерживающего лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП).

**The aim of review.** To demonstrate value of *H. pylori* eradication therapy in patients for prophylaxis and treatment of *nonsteroid antiinflammatory drugs* (NSAID)-induced gastropathies.

**Key points.** NSAID and *H. pylori* act as independent risk factors of ulcer development. Eradication therapy is the major way of prevention of gastroduodenal ulcer and its complications, especially if prophylaxis is carried out prior to onset of NSAID treatment.

At long-term application of NSAID the preventive effect of *H. pylori* eradication is less pronounced. Low doses or special aspirin preparations can not only cause erosions and ulcers, but also result in development of gastro-intestinal bleedings. Well-timed eradication therapy in patients receiving aspirin can decrease risk of ulcer bleeding even without maintenance treatment by *proton pump inhibitors* (PPI). Diagnostics *H. pylori* with prescription of antihelicobacter therapy at positive result should be provided in all patients receiving aspirin, with peptic ulcer in past history. Pantoprazole should be preferred at complex treatment of these patients to decrease adverse effects due to drug interaction.

**Лапина Татьяна Львовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: lapinata@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

**Lapina Tatyana L.** – MD, lecturer of 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: lapinata@mail.ru; 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

Диагностика *H. pylori* с назначением при положительном результате антигеликобактерной терапии должна быть выполнена всем лицам, принимающим ацетилсалициловую кислоту, с наличием язвы в анамнезе. Пантопразолу следует отдать предпочтение при комплексном лечении данной категории больных с целью уменьшения нежелательных реакций, возникающих в результате лекарственного взаимодействия.

**Заключение.** Успешное и своевременное сочетание эрадикационной терапии и самостоятельного назначения ИПП – важная предпосылка к предотвращению опасных желудочно-кишечных осложнений при приеме НПВС и аспирина.

**Ключевые слова:** НПВС, аспирин, ингибиторы протонной помпы, пантопразол.

Об актуальности проблемы лечения и профилактики гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), свидетельствует современная практика оказания амбулаторной и госпитальной помощи. Так, по данным поликлиники г. Москвы [1], в качестве причины желудочно-кишечного кровотечения дуоденальная язва была установлена в 39,6% случаев, причем в 57,5% она была обусловлена приемом лекарственных препаратов (аспирина, НПВС, непрямых антикоагулянтов); язва желудка привела к кровотечению в 29,8% случаев, при этом в 52,8% она возникла на медикаментозном фоне. У пациентов старческого возраста НПВС-индуцированное поражение верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) – эрозивный эзофагит, эрозивный антральный гастрит, эрозивный бульбит, язва антрального отдела – диагностировано в 25,8% и было связано с приемом аспирина (в том числе вместе с клопидогрелем), НПВС и их комбинаций [2]. В НИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН при обследовании 240 больных ИБС у 30% перед операцией выявлена гастропатия, вызванная приемом аспирина (язвы обнаружены в 23,6%, эрозии – в 76,4%) [5].

Наличие *H. pylori* является независимым фактором риска образования язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [14], а лечение, направленное на эрадикацию инфекции, рассматривается как важнейшая мера профилактики и лечения НПВС-гастропатии. Проведение эрадикационной терапии при приеме аспирина и НПВС особенно актуально в нашей стране, где хронический геликобактерный гастрит практически во всех случаях служит фоновым заболеванием. Показатели и особые условия проведения антигеликобактерного лечения при приеме НПВС актуализированы в последнем согласительном докладе *Европейской группы по изучению Helicobacter* (EHSG), посвященном диагностике и лечению инфекции *H. pylori* (Маастрихтский консенсус IV) [20].

**Conclusion.** Successful and well-timed combination of eradication treatment and standalone PPI therapy is the important prerequisite in avoidance of dangerous gastro-intestinal complications at intake of NSAID and aspirin.

**Key words:** NSAID, aspirin, proton pump inhibitors, pantoprazole.

**Цель** обзора – показать значение эрадикационной терапии *H. pylori* для профилактики и лечения гастропатий, индуцированных приемом НПВС.

Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВС обусловлено неселективным ингибированием *циклооксигеназы* (ЦОГ) – фермента, катализирующего синтез простаноидов, в том числе простагландинов, простаглицина и тромбосана. Простаноиды – важнейшие медиаторы воспаления, боли, терморегуляции, но их физиологические эффекты этим не исчерпываются, они занимают существенное место в регулировании функций сосудов, почек, костной ткани, ЖКТ и других органов и тканей. Фармакологическое ингибирование ЦОГ, в первую очередь, облегчает симптомы воспаления и боли.

Повреждение слизистой оболочки ЖКТ при приеме НПВС вызвано снижением синтеза простагландинов, имеющих цитопротективное значение за счет ингибирования ЦОГ-1. Такие простагландины, как PGE2 и PGE1, синтезируемые благодаря ЦОГ-1, экспрессируемой слизистой оболочкой, снижают секрецию кислоты париетальными клетками желудка, увеличивают местный кровоток, стимулируют слизеобразование и секрецию бикарбонатов. Многие НПВС химически обладают свойствами кислоты с константой диссоциации (pKa) 3–5: в кислой среде желудка эти молекулы легко ионизируются и проникают внутрь эпителиоцитов гастродуоденальной слизистой оболочки, накапливаясь в них и оказывая прямое повреждающее действие. Доказано, что некоторые НПВС напрямую могут ингибировать синтез муцина и секрецию бикарбонатов; химическая связь этих веществ с фосфолипидами желудочной слизи снижает ее гидрофобность. НПВС влияют на пролиферацию эпителиоцитов, снижая защитные свойства эпителия и способность к адекватной репарации [18, 22, 23]. Таким образом, в самом механизме действия указанных препаратов заложена возможность повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки.

Эрадикационная терапия оказывает активное влияние на желудочную кислотную продукцию, приводит к ликвидации активности хронического гастрита, изменению морфофункциональных характеристик гастродуоденальной слизистой оболочки и к восстановлению ее защитных возможностей [3, 4, 19]. При «эссенциальной» язвенной болезни устранение инфекции *H. pylori* оказывается достаточным для предотвращения рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [12]. Более того, эрадикационная терапия рассматривается как решающая мера профилактики повторных кровотечений из язвы. В систематический обзор этой проблемы были включены 7 исследований с участием 578 человек – повторные кровотечения после антигеликобактерной терапии возникли в 2,9% случаев, а в группе без эрадикации *H. pylori* и поддерживающего лечения – в 20%: *отношение шансов* (ОШ) составило 0,17 (95% ДИ 0,10–0,32); ЧБНЛ = 7 (95% ДИ 5–11). При анализе еще 3 исследований (470 больных) число повторных кровотечений после эрадикации *H. pylori* оказалось равным 1,6% в сравнении с 5,6% при отсутствии эрадикации, но с поддерживающей антисекреторной терапией: ОШ 0,24 (95% ДИ 0,09–0,67); ЧБНЛ = 20 (95% ДИ 12–100) [13].

Очевидно, что прием НПВС будет с годами только увеличиваться в разных регионах и группах населения. Это связано со старением популяции и ростом назначения аспирина как антиагреганта, с одной стороны, и с большой доступностью различных лекарственных форм НПВС – как рецептурных, так и безрецептурных, с другой стороны. Даже при активном проведении успешной эрадикационной терапии употребление НПВС опасно развитием осложненного течения пептической язвы. Так, в странах с низкой частотой *H. pylori* эту инфекцию не называют главной причиной перфораций и желудочно-кишечных кровотечений. В США, например, согласно регистру пациентов, которые в связи с серьезными осложнениями пептической язвы перенесли экстренные операции (ушивание прободной язвы, гастрэктомия в том числе с ваготомией), лишь у 26% был выявлен *H. pylori*, а прием НПВС зарегистрирован в 53% случаев [29]. Установлено, что инфекция *H. pylori* или попытка ее эрадикации в анамнезе были более редкими факторами риска кровотечения из пептической язвы в группе больных с кровотечением по сравнению с лицами без кровотечения.

Согласно мультивариантному анализу независимыми факторами риска язвенного кровотечения были мужской пол – ОШ 1,78 (95% ДИ 1,10–2,89), злоупотребление алкоголем – 2,08 (1,29–3,14), прием аспирина и/или антиагрегантов – 2,35 (1,45–3,82) и язвенный анамнез – 2,46 (1,36–4,46). При сравнении значимости инфек-

ции *H. pylori* и приема аспирина/антиагрегантов больший риск кровотечения оказался у *H. pylori*-негативных лиц, получающих антиагрегантную терапию, чем у *H. pylori*-позитивных лиц, не принимающих антиагреганты [15].

Представление о двух самостоятельных причинах развития гастродуоденальной язвы – инфекции *H. pylori* и НПВС – легло в основу положений Маастрихтского консенсуса III, сводившихся к следующему [19].

- У больных, продолжительное время получающих НПВС и страдающих язвенной болезнью (в том числе с язвенным кровотечением в анамнезе), длительное поддерживающее лечение *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) для предотвращения язвы и язвенного кровотечения превосходит по эффективности эрадикационную терапию.

- Эрадикация *H. pylori* при продолжительном приеме НПВС важна, но недостаточна для предупреждения НПВС-гастропатии.

- При первичном назначении НПВС эрадикация *H. pylori* может предотвратить язвы и кровотечение.

Маастрихтский консенсус IV существенно усилил необходимость эрадикации *H. pylori* при приеме НПВС, что следует расценивать как важную новацию доклада ENSG. Акцент был смещен с профилактики НПВС-гастропатии с помощью длительного назначения ИПП на важность диагностики и ликвидации *H. pylori* (особенно при планировании продолжительного лечения с применением НПВС). Была конкретизирована оценка необходимости эрадикации *H. pylori* с точки зрения имеющихся факторов риска НПВС-гастропатии и ее осложнений. Положения Маастрихтского консенсуса IV, касающиеся рекомендаций в отношении НПВС и *H. pylori*, представлены в табл. 1.

M. Vergara и соавт. [28] проанализировали 5 исследований (939 пациентов): пептическая язва обнаружена у 34 из 459 больных (7,4%) после эрадикационной терапии и у 64 из 480 больных (13,3%) контрольной группы. ОШ составило 0,43 (95% ДИ 0,20–0,93). Специальный анализ показал, что эрадикационная терапия существенно более эффективна, если она назначена до начала приема НПВС – ОШ 0,26 (95% ДИ 0,14–0,49) по сравнению с уже принимающими НПВС – ОШ 0,95 (95% ДИ 0,53–1,72). Два исследования (385 больных) сравнивали эрадикационную терапию и прием ИПП: наличие пептической язвы обнаружено у 5 пациентов из 196 (2,6%) после эрадикации *H. pylori* и ее отсутствие при поддерживающей терапии с применением ИПП (ОШ 7,34; 95% ДИ 1,27–43,6).

Итак, профилактический эффект от проведения антигеликобактерного лечения различен в зависимости от приема НПВС. Гораздо более продуктивно проводить эрадикационную терапию до

Таблица 1

## Эрадикационная терапия при приеме НПВС (по [20])

Положения	Степени рекомендаций и уровни научной доказанности
<i>H. pylori</i> увеличивает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме НПВС и аспирина в низких дозах	B, 2a
Эрадикация <i>H. pylori</i> снижает риск развития неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме НПВС и аспирина в низких дозах	A, 1b
Эрадикация <i>H. pylori</i> полезна до начала приема НПВС и обязательна у больных с наличием язвы в анамнезе	A, 1b
Однако только эрадикационная терапия не снижает частоту гастродуоденальных язв у больных, уже длительно принимающих НПВС	A, 1b
Диагностика <i>H. pylori</i> должна быть выполнена всем пациентам, принимающим ацетилсалициловую кислоту, с наличием язвы в анамнезе. Язвенное кровотечение маловероятно у таких больных после эрадикационной терапии, даже при отсутствии назначения лечения для защиты слизистой оболочки	B, 1b

**Примечания:** использованы 4 степени рекомендаций – А, В, С и D, где А соответствует высшей степени; уровень научной доказанности 2a соответствует систематическим обзорам когортных исследований, 1b – рандомизированным контролируемым исследованиям с узким доверительным интервалом.

начала применения НПВС, тогда как эрадикация на фоне длительного приема этих средств оказывает менее отчетливое профилактическое действие. Очевидный успех профилактики гастропатии в случае длительного применения НПВС имеет антисекреторная терапия с использованием ИПП. Таким образом, место и значение эрадикационной терапии и/или самостоятельного применения ИПП при НПВС-гастропатии четко определены.

Аналогичные данные получены в мета-анализе 2012 г., включавшего более широкий спектр исследований с 1989 по 2010 г. Подтверждено, что НПВС и *H. pylori* служат независимыми факторами риска язвообразования: частота пептической язвы при приеме НПВС составила 31,2% у *H. pylori*-позитивных и 17,9% у *H. pylori*-негативных лиц (ОШ 3,08; 95% ДИ 1,26–7,55). Пептическая язва возникала у 6,4% больных после эрадикационной терапии и у 11,8% при ее отсутствии (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,36–0,74).

Профилактическое устранение *H. pylori* оказалось более действенным в случае проведения антигеликобактерного лечения до начала приема НПВС (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,49) и в азиатской популяции (ОШ 0,30; 95% ДИ 0,16–0,56) [27].

Очевидно, что решение о профилактике НПВС-гастропатии с помощью эрадикации *H. pylori* или длительной антисекреторной/цитопротективной терапии следует принимать на основе оценки вероятности повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки. Факторы риска развития НПВС-гастропатии и ее осложнений приведены в табл. 2 с учетом соответствующих рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологов.

Американская коллегия гастроэнтерологов дает четкие рекомендации по профилактике осложнений НПВС-гастропатии в зависимости от указанных степеней риска [17]. Больным, которые относятся к группе высокого риска, лучше избегать

Таблица 2

## Факторы риска повреждающего действия НПВС на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (по [17])

Степень риска	Факторы риска
Высокий	В анамнезе осложненная язва, особенно недавняя
Умеренный (1–2 фактора риска)	Множественные факторы риска (>2)
	Возраст >65 лет
	Высокая доза НПВС
	В анамнезе неосложненная язва
Низкий	Одновременный прием аспирина (в том числе в низких дозах), кортикостероидов или антикоагулянтов
	Нет факторов риска
<i>H. pylori</i> – это независимый и дополнительный фактор риска, который нужно рассматривать отдельно	

приема НПВС. Если же противовоспалительная терапия необходима, ее следует назначать с максимальной осторожностью (селективные ингибиторы ЦОГ-2 с одновременным курсом мисопростола или ингибитора протонной помпы). Пациентам, которые могут быть отнесены к группе умеренного риска, рекомендуются или селективные ингибиторы ЦОГ-2, или неселективные НПВС вместе с мисопростолом или ИПП. Лицам без факторов риска профилактические назначения не требуются.

Специальное внимание уделено *H. pylori* как независимому и дополнительному фактору риска. В Маастрихтском консенсусе IV за *H. pylori* закреплено значение самостоятельного фактора риска неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме НПВС. Анамнез язвенной болезни как важнейший фактор риска делает эрадикационную терапию **обязательной** перед началом приема НПВС или аспирина [20].

Представляется принципиально существенным положение Маастрихтского консенсуса IV об ulcerогенном значении низких доз аспирина. Указанные дозы или «смягченные» формы препарата могут не только вызывать эрозии и язвы, но и приводить к развитию желудочно-кишечных кровотечений. Так, согласно мета-анализу 24 рандомизированных клинических исследований, включавшему более 60 тыс. больных со средним сроком наблюдения свыше 2 лет, кровотечения возникло у 2,47% принимавших аспирин и у 1,42% принимавших плацебо (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,51–1,88). Подчеркнуто, что низкие дозы аспирина и применение специальных лекарственных форм не снижают риск кровотечения [11]. Опасно сочетание низких доз аспирина с другими НПВС.

При анализе частоты возникновения язвы и осложнений язвы у больных с остеоартрозом и ревматоидным артритом ( $n=8059$ ), принимающих селективные (целекоксиб 800 мг/сут) и неселективные (ибупрофен 2400 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут) НПВС, оказалось, что изучавшийся показатель был выше при приеме неселективных НПВС по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ-2 (3,54 против 2,08%). Сочетание НПВС с аспирином существенно увеличивало частоту возникновения гастродуоденальной язвы, в том числе с осложненным течением — при приеме целекоксиба и аспирина до 4,07%, неселективных НПВС и аспирина — до 6,00% [24].

Увеличивается риск кровотечения и при двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел): при фибрилляции предсердий на фоне двойной терапии желудочно-кишечное кровотечение возникло в 1,1% случаев в год по сравнению с 0,5% в год на фоне только аспирина [6].

Признание *H. pylori* в качестве устранимого фактора риска язвообразования и осложненного течения язвы имеет важнейшее практическое зна-

чение. Своевременное проведение эрадикационной терапии у лиц, принимающих аспирин, может нивелировать опасность возникновения у них язвенного кровотечения даже без поддерживающего лечения ИПП.

В рамках проспективного исследования на протяжении 10 лет осуществлялось наблюдение за несколькими группами, принимающими аспирин: 1) пациентами с кровотечением в анамнезе с доказанной эрадикацией *H. pylori* (когорта с успешной эрадикационной терапией); 2) больными с кровотечением в анамнезе, не инфицированными *H. pylori* (*H. pylori*-негативная когорта); 3) бессимптомными лицами, принимающими аспирин, без язвенной болезни или кровотечения в анамнезе (когорта среднего риска возникновения кровотечения). Частота язвенного кровотечения по группам составила соответственно 1,08, 5,77 и 0,66 на 100 пациенто-лет. Так, было доказано, что у больных, принимающих аспирин, с язвенным кровотечением в анамнезе эрадикация *H. pylori* снижает риск его повторного возникновения в течение 10-летнего наблюдения [10]. Положение Маастрихтского консенсуса IV о том, что диагностика *H. pylori* с назначением при положительном результате антигеликобактерного лечения должна быть выполнена **всем принимающим ацетилсалициловую кислоту с наличием язвы в анамнезе**, по сути, придает стратегии «test-and-treat» законную силу для этой группы пациентов [9, 20].

К сожалению, достаточно часто в качестве аргумента отказа от эрадикационной терапии при назначении аспирина и других НПВС выдвигается опасение лекарственного взаимодействия при приеме нескольких лекарственных препаратов или при двойной антитромбоцитарной терапии. Следует констатировать, что аргументы эти слабые: лечебный и профилактический эффект от эрадикационной терапии или приеме ИПП существенно превосходит возможный риск лекарственного взаимодействия.

В качестве ИПП как основы любой схемы эрадикационной терапии или для самостоятельного применения в данной ситуации целесообразно выбрать пантопразол, представленный на отечественном фармацевтическом рынке препаратом Нольпаза. Пантопразол отличается высокой безопасностью из-за крайне низкой вероятности наступления лекарственного взаимодействия. Это объясняется его низкой аффинностью к цитохрому P450 (гораздо ниже, чем у омепразола) и особенностями биотрансформации [26]. Еще одной характерной чертой молекулы пантопразола служит способность к активации в узком диапазоне pH. Пантопразол переходит в активную форму, которая собственно и может ковалентно связываться с SH-группой протонной помпы ( $H^+/K^+$ -АТФазы) париетальной клетки при  $pH=1$  в отличие от других ИПП, активация которых возможна при



pH=4–6. Это свойство пантопразола также лежит в основе его высокой безопасности, поскольку активация молекулы происходит лишь в необходимом месте — в канальце париетальной клетки с самыми низкими значениями pH. Показано, что пантопразол не переходит в активную форму в других структурах, не связанных с кислотной продукцией, например, не изменяет функцию лизосом,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы клеток других тканей и органов [7].

Доказано, что ИПП эффективны в предотвращении появления язвы желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема НПВС и в активном заживлении язв, индуцированных ИПП. Но именно пантопразолу следует отдать предпочтение при комплексной терапии с целью уменьшения нежелательных реакций, возникающих в результате взаимодействия лекарств, в том числе при их длительном применении [25]. Так, например, в одном из исследований больным, продолжающим ежедневный прием аспирина, при наличии инфекции *H. pylori* сначала была назначена стандартная тройная эрадикационная терапия с пантопразолом, а затем пантопразол в дозе 20 мг (половина от стандартной) в течение 48 нед. На фоне пантопразола не наблюдалось рецидива эрозий или язвы, кровотечения и даже диспепсии, что значительно превосходило результаты удвоенной дозы фамотидина в контрольной группе [21].

Несмотря на успешное проведение эрадикационной терапии при приеме НПВС у пациентов с высоким риском гастропатии и ее осложнений может потребоваться длительное использование ИПП в профилактических целях. В вышеуказанной работе [21] продолжительность лечения пантопразолом составила 48 нед, но недавно опубликованы итоги 15-летнего применения этого ИПП [8]. Пантопразол назначали в дозе 40–80 мг/сут, хотя при необходимости у некоторых больных суточная доза достигала 160 мг. Была показана

не только высокая заживляющая и профилактическая активность препарата при пептической язве (в том числе язве анастомоза), при эрозивном эзофагите, но и его высокая безопасность на протяжении многих лет. Прием пантопразола был связан с умеренным повышением уровня сывороточного гастрина: плотность энтерохромаффиноподобных клеток незначительно увеличивалась в течение первых 3 лет приема ИПП, а затем оставалась стабильной. Клинически значимых изменений слизистой оболочки желудка не было, а у больных после успешной эрадикации *H. pylori* наблюдалась длительная регрессия гастритических изменений [8].

Дискуссия об опасности назначения ИПП одновременно с клопидогрелем из-за риска сердечно-сосудистых осложнений утратила свою остроту. Мета-анализ 2012 г., включавший 23 исследования (222 311 больных), делает заключение о спорном клиническом значении предполагавшегося взаимодействия «ИПП — клопидогрель» [16]. Стала преобладать точка зрения, что ИПП одновременно с клопидогрелем не увеличивают нежелательные сердечно-сосудистые явления [9].

## Заключение

Эрадикационная терапия при наличии *H. pylori* представляет собой важнейшее мероприятие в ведении больных, длительно принимающих НПВС. Эффективность ИПП в лечении и профилактике гастропатий, индуцированных НПВС и аспирином, убедительно доказана в рандомизированных клинических исследованиях. Успешное и своевременное сочетание эрадикационной терапии и самостоятельного назначения ИПП является ключом к предотвращению опасных желудочно-кишечных осложнений при приеме НПВС и аспирина.

## Список литературы

1. Гусева Л.В., Бурдина Е.Г., Савенков А.А., Черезова И.Н. Причины желудочно-кишечных кровотечений в поликлинической практике // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 21, № 5 (прил. 40). — С. 23.
1. Guseva L.V., Burdina E.G., Savenkov A.A., Cherezova I.N. Cause of gastro-intestinal bleedings in outpatient practice // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 21, N 5 (enc. 40). — P. 23.
2. Касимцева Е.В., Бурков С.Г., Агафонова Л.Ю. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов старческого возраста // Там же. — С. 28.
2. Kasimtseva E.V., Burkov S.G., Agafonova L.Yu. Upper gut in senile patients // Ibid. — P. 28.
3. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 5. — С. 75–80.
3. Lapina T.L. Potential of pharmaceutical modification of cytoprotective properties of gastroduodenal mucosa // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2006. — Vol. 16, N 5. — P. 75–80.
4. Лапина Т.Л., Коньков М.Ю., Ивашкин В.Т. и др. Отдаленные результаты эрадикационной терапии при атрофическом гастрите // Врач. — 2009. — № 3. — С. 47–50.
4. Lapina T.L., Kon'kov M.Yu., Ivashkin V.T. et al. Long-term results of eradication therapy at atrophic gastritis // Vrach. — 2009. — N 3. — P. 47–50.
5. Ярустовский М.Б. и др. Эффективность применения антисекреторных препаратов в лечении острых эрозивно-язвенных повреждений у больных с приобретенными заболеваниями сердца // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 6. — С. 33–39.
5. Yarustovsky M.B. et al. Efficacy of application of antisecretory drugs in treatment of acute erosive-ulcerative lesions in patients with the acquired diseases of the heart // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2004. — Vol. 14, N 6. — P. 33–39.

6. *ACTIVE Investigators, Connolly S.J., Pogue J. et al.* Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2066–2078.
7. *Beil W., Sewing K.F., Kromer W.* Basic aspects of selectivity of pantoprazole and its pharmacological actions // *Drugs Today.* – 1999. – Vol. 35, N 10. – P. 753–64.
8. *Brunner G., Athmann C., Schneider A.* Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 36, N 1. – P. 37–47.
9. *Chan F.K.* Anti-platelet therapy and managing ulcer risk // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 27, N 2. – P. 195–199.
10. *Chan F., Ching J., Suen B. et al.* *H. pylori* eradication on the long-term incidence of recurrent ulcer bleeding in high-risk aspirin users: a 10-year prospective cohort study // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140 (suppl.) – P. 173–174.
11. *Derry Sh., Loke Y.* Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 1183–1187.
12. *Ford A.C., Delaney B., Forman D., Moayyedi P.* Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840.pub4.
13. *Gisbert J.P., Khorrami S., Carballo F. et al.* *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD004062. DOI: 10.1002/14651858.CD004062.pub2.
14. *Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H.* Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 14–22.
15. *Kang G.M., Kim N., Lee B.H. et al.* Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of *Helicobacter pylori*, NSAIDs and antiplatelet agents // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46. – P. 1295–1301.
16. *Kwok C.S., Jeevanantham V., Dawn B., Loke Y.K.* No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* – 2012.
17. *Lanza F.L., Chan F., Quigley E. et al.* Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 728–738.
18. *Lim Yu.J., Lee J.S., Ku Ya.S., Hahm K.B.* Rescue strategies against nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1169–1178.
19. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al.* Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 772–781.
20. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 646–664.
21. *Ng F.H., Wong S.Y., Lam K.F. et al.* Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138, N 1. – P. 82–88.
22. *Rainsford K.D.* Anti-inflammatory drugs in the 21st century // *Subcell. Biochem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 3–27.
23. *Scarpignato C., Hunt R.H.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 39. – P. 433–464.
24. *Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis // *JAMA.* – 2000. – Vol. 284. – P. 1247–1255.
25. *Singh G., Triadafilopoulos G.* Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage // *Int. J. Clin. Pract.* 2005. – Vol. 59, N 10. – P. 1210–1217.
26. *Steinijans V.W., Huber R., Hartmann M. et al.* Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 34 (suppl. 1) – P. 31–50.
27. *Tang Ch.-L., Ye F., Wei Liu W. et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis // *Helicobacter.* – 2012. – Vol. 17. – P. 286–296.
28. *Vergara M., Catalán M., Gisbert J.P., Calvet X.* Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21, N 12. – P. 1411–1418.
29. *Zelickson M.S., Bronder C.M., Johnson B.L. et al.* *Helicobacter pylori* is not the predominant etiology for peptic ulcer requiring operation // *Am. Surg.* – 2011. – Vol. 77. – P. 1054–1060.

# Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект)

## The Russian Gastroenterological Association guidelines for Crohn`s disease treatment in adults (the draft)

**К**линические рекомендации создаются с целью предоставления врачам информации относительно подходов к ведению определенных заболеваний, полученной при помощи анализа опубликованных результатов исследований, систематических обзоров и обзоров литературы, посвященных конкретной проблеме.

Существует несколько уровней доказательности исследований (от 3 до 5–7), обозначаемых римскими цифрами (чем меньше цифра, тем большую достоверность имеют данные исследования).

1. К категории I относятся хорошо разработанные крупные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, данные мета-анализов нескольких рандомизированных контролируемых исследований или систематических обзоров.

2. К категории II принадлежат когортные исследования и исследования типа случай–контроль.

3. К категории III принято относить неконтролируемые исследования и соглашения специалистов.

В том случае если материалы оригинальных исследований рассмотрены, но статистически не объединены, обзор можно назвать систематическим.

В количественном систематическом обзоре, представляемом как мета-анализ, для объединения результатов двух или более исследований используются статистические методы.

Изложение материалов ряда исследований без точного описания методов отбора и синтеза данных называют обзором литературы.

Практические рекомендации по диагностике и лечению чаще всего опираются на результаты исследований и подразделяются на 3–5 уровней, которые принято обозначать латинскими буквами А, В, С, D, Е.

Рекомендации уровня А базируются на данных исследований, относимых к I категории доказательности, и следовательно, отличаются наиболее высоким уровнем достоверности.

Достоверность рекомендаций уровня В также довольно высока – при их формулировании используются результаты исследований II категории.

Рекомендации уровня С строятся на основании неконтролируемых исследований и согласительных решений специалистов (III категория доказательности) [106].

Врач, опираясь на теоретические знания, среди широкого диапазона диагностических и лечебных методик должен выбирать те, которые наилучшим образом подходят к конкретному пациенту и конкретной медицинской ситуации.

### Определение

*Болезнь Крона* (БК) – мультисистемное заболевание со специфической клинической картиной, характеризующееся фокальным, асимметричным, трансмуральным гранулематозным воспалением, которое поражает прежде всего *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ); но может проявляться также системными и внекишечными осложнениями, такими как поражения суставов (артриты или артралгии), кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), глаз (ирит, иридоциклит, увеит), слизистых оболочек (афтозный стоматит) [117].

### Эпидемиология

Частота возникновения (заболеваемость) и распространенность БК в настоящее время увеличиваются. В США эти показатели сходны с таковыми в других западных странах и составляют приблизительно 5/100 000 и 50/100 000

соответственно [77]. Распространенность БК в России не известна. Заболевание может возникать в любой возрастной группе, однако его начало чаще всего приходится на второе и третье десятилетия жизни.

### Этиология и патогенез

Согласно современной концепции, БК развивается под влиянием факторов окружающей среды у генетически предрасположенных лиц при взаимодействии иммунной системы хозяина и микрофлоры, обитающей в просвете кишки, проявляется неспособностью иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника, контролировать воспалительный процесс [112].

### Клинические симптомы

Неоднородность клинической картины, начало заболевания без явной клинической симптоматики, схожесть симптомов БК с проявлениями других воспалительных заболеваний кишечника и/или течение без желудочно-кишечных симптомов (например, только внекишечная симптоматика) могут затруднять установление диагноза БК [5]. К наиболее частым клиническим признакам обострений БК относятся диарея или запор, боль в животе, снижение массы тела, стул с кровью и лихорадка. [3, 92] Симптомы со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки, такие как боль в эпигастрии, тошнота и рвота, возникают примерно у 5% пациентов с БК [1]. Кроме того, при БК нередко отмечаются многочисленные симптомы, указывающие на поражение различных органов и систем. Эти симптомы могут быть отражением внекишечных проявлений (группа А), осложнений и последствий основного заболевания (группа В), результатом побочного действия лекарственных препаратов или проявлением случайно сочетающихся заболеваний (группа С).

Внекишечные симптомы (группа А) связаны с поражением кишечника и клинически манифестируют в соответствии со степенью активности процесса. К ним относятся изменения печени, кожи, суставов, глаз.

Внекишечные осложнения (группа В) обусловлены патофизиологическим изменением функций тонкой и толстой кишки (синдром мальабсорбции, желчнокаменная и мочекаменная болезнь).

Осложнения, не связанные с основным заболеванием, и сопутствующие заболевания составляют группу С (остеопороз, амилоидоз).

Хотя заболевание обычно начинается исподволь, БК может манифестировать фульминантным течением или развитием токсического мегаколона [131].

Существуют некоторые соответствия между типом и локализацией поражения кишки, с одной стороны, и клиническими проявлениями заболевания, с другой. Например, распространенный

еюноилеит часто осложняется множественными стенозами, формированием избыточного бактериального роста и нарушением всасывания в кишке [25]. У пациентов с БК, ограниченной толстой кишкой, обычно возникают ректальные кровотечения, перианальные осложнения и внекишечные симптомы, затрагивающие кожу и суставы [67]. Течение заболевания с быстрым развитием илеита может напоминать острый аппендицит.

Однако даже самые последние классификации, которые учитывают возраст пациента на момент установления диагноза, локализацию процесса, течение заболевания, не могут точно прогнозировать его исход [46].

### Классификация

Клиническое течение БК, несмотря на многообразную клиническую симптоматику, имеет ряд особенностей и закономерностей, зависящих от морфологической картины, глубины поражения кишечной стенки, локализации очага поражения и активности воспалительного процесса.

У части пациентов, страдающих БК, наблюдается развитие фистул и свищей, протекающих с присоединением вторичной инфекции и формированием абсцессов или перитонита, а при нахождении свища в дистальных отделах толстой кишки или прямой кишке возможно развитие перианальных осложнений. При этом у другой группы пациентов в исходе воспалительных стриктур формируются участки стеноза кишечника с симптомами частичной кишечной непроходимости. В то же время у третьей категории больных БК ни пенетраций кишечника с образованием фистул и свищей, ни стенозов не возникает. Причем клинические формы заболевания достаточно редко переходят одна в другую, т. е. после устранения фистул впоследствии не развиваются кишечные стриктуры. По-видимому, это обусловлено не только клиническими, но и патогенетическими особенностями развития БК.

Таким образом, различия в течении заболевания позволили выделить следующие формы БК: фистулизирующую (пенетрирующую) с формированием свищей и фистул, стенозирующую (формирование стеноза участка кишечника) и нестенозирующую/нефистулизирующую форму.

На Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Вене (1998) была утверждена классификация БК, в которой были отражены такие аспекты, как возраст больного, расположение очага поражения и клиническое течение болезни (наличие стенозов, свищей). Однако в данной классификации не предусматривалась возможность комбинированной локализации воспалительного процесса, кроме того, практически не было упоминания о перианальных поражениях, которые обычно трудно поддаются лечению, доставляют макси-

Таблица 1

## Монреальская классификация БК

Возраст манифестации заболевания	Локализация	Течение
<16 лет (A1) 17–40 лет (A2) >40 лет (A3)	Илеит (L1) Колит (L2) Илеоколит (L3)  *Изолированное поражение верхних отделов ЖКТ (L4)	Не стенозирующее, не пенетрирующее (B1) Стенозирующее (B2) Пенетрирующее (B3) + «р» при наличии периаанального поражения

\*Возможно добавление модификатора L4 к L1–3 при наличии сопутствующего поражения верхних отделов ЖКТ.

мальные неудобства пациентам и значительно снижают качество жизни больных.

Поэтому на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Монреале (2005) были внесены изменения и принята новая классификация, согласно которой пациенты, страдающие БК, с учетом сроков установления диагноза подразделяются на три группы: до 16 лет (A1), от 17 до 40 лет (A2) и старше 40 лет (A3).

По локализации воспалительного процесса у больных БК выделяют: терминальный илеит (L1), изолированное поражение толстой кишки (L2), комбинированное поражение толстой и тонкой кишки (L3) и поражение верхних отделов ЖКТ (L4). В дополнение к Венской классификации в новой версии возможна диагностика сочетанных локализаций БК, например поражение верхних отделов ЖКТ с терминальным илеитом – L1 + L4, колитом – L2 + L4 и комбинированным поражением тонкой и толстой кишки – L3 + L4. В Монреальской классификации сохраняются указания на особенности течения и клинические проявления БК – нестенозирующее и непенетрирующее течение (B1), стенозирующее (B2) и пенетрирующее (B3). Помимо этого, в данный фрагмент классификации введена оценка периаанальных изменений (р), что дает возможность отразить их наличие в диагнозе каждой клинической формы заболевания – например: V1p, V2p, V3p. Согласно предлагаемой классификации, клинический диагноз устанавливается с учетом более тяжелых клинических проявлений от V1 до V3p (табл. 1).

Для определения степени тяжести заболевания (понятие «тяжесть заболевания» в русскоязычной литературе соответствует понятию «активность» в англоязычной) не утратил своего значения расчет *индекса активности болезни Крона* (ИАБК) по Бесту, предложенный еще в 1976 г. [12]. Индекс основывается главным образом на анализе субъективных симптомов и зависит от характеристики жалоб самим пациентом и их оценки лечащим врачом. При этом лабораторные показатели (за исключением гематокрита) не учитываются. Расчет индекса предполагает готовность больных к сотруд-

ничеству, поскольку они должны ежедневно регистрировать в дневнике свои субъективные жалобы. Суммирование отдельных факторов, определявшихся в течение недели, дает возможность рассчитать показатель индекса, характеризующий степень тяжести БК. Индекс ниже 150 свидетельствует о ремиссии заболевания, выше 150 об активном течении, больше 450 об очень тяжелом обострении. (табл. 2). Данный индекс может служить для объективизации эффективности лекарственной терапии при проведении контролируемых исследований.

В настоящее время для *установления* степени тяжести (активности) БК помимо критериев, учитывающихся при определении ИАБК, принято оценивать уровень *C-реактивного белка* (СРБ), что нашло отражение в консенсусе ЕССО (European Crohn's and Colitis Organization). В соответствии с консенсусом степень тяжести обострения определяется как ИАБК в сочетании со степенью повышения уровня СРБ.

### Естественное течение заболевания

БК характеризуется хроническим, рецидивирующим течением, при этом клиническая ремиссия в любой конкретный момент времени наблюдается приблизительно у половины пациентов [85].

В том случае если ремиссия продолжается на протяжении одного года, вероятность ее сохранения в следующий год составляет 80%.

Если в течение года заболевание находилось в активной фазе, возможность того, что в следующем году оно сохранит активность, составляет 70%; в этом же случае вероятность достижения ремиссии в последующие 3 года 50%.

В целом у 13% больных заболевание протекает без рецидивов, у 20% они возникают ежегодно и у 67% отмечается сочетание обострений и ремиссий в первые 8 лет после установления клинического диагноза. Менее чем у 5% пациентов ремиссий не наблюдается.

В среднем у среднестатистического пациента с БК 24% времени из общего периода заболевания занимает ремиссия – при отсутствии медикаментозного лечения, 41% – постхирургическая ремиссия при отсутствии последнего, 27% – меди-

Таблица 2

## Индекс активности болезни Крона по Бесту

Показатель	Значение	Коэффициент
Жидкий или кашицеобразный стул	Количество раз суммируется за последние 7 дней	2
Боль в животе	Суммируются показатели за последние 7 дней 0 – нет 1 – слабая 2 – средней интенсивности 3 – интенсивная	5
Общее самочувствие	Суммируются показатели за последние 7 дней 0 – хорошее 1 – относительно удовлетворительное 2 – плохое 3 – очень плохое 4 – невыносимое	7
Другие проявления (осложнения)	Суммируются показатели за последние 7 дней А. Артрит или артралгия Б. Кожа или поражения рта (эритема, стоматит, пиодермия) В. Ирит или увеит Г. Анальные трещины, свищи, периаанальные абсцессы Д. Другие внешние свищи Е. Лихорадка выше 37,5 °С	20
Применение симптоматических антидиарейных препаратов	0 – нет 1 – да	30
Резистентность мышечной стенки живота	0 – нет 2 – сомнительная 5 – отчетливая	10
Гематокрит	Показатель менее: 47 минус показатели гематокрита (у мужчин) 42 минус показатели гематокрита (у женщин)	6
Масса тела, кг	1 (масса тела/средняя масса тела) Избыточную массу тела необходимо вычесть, недостаточную массу тела прибавить	100

каментозное лечение только производными 5-аминосалициловой кислоты и лишь в 7% активность заболевания потребует назначения кортикостероидов или иммуномодуляторов [124]. Около 50% больных БК нуждается в хирургическом вмешательстве в первые 10 лет болезни и приблизительно у 70–80% оно может потребоваться в течение жизни, что зависит от локализации заболевания.

Общая смертность среди пациентов с БК несколько выше, чем в общей популяции, максимальная в первые два года после распознавания болезни и у лиц с поражением верхних отделов ЖКТ. БК чаще приводит к инвалидизации в сравнении с язвенным колитом (ЯК) – только 75% пациентов сохраняют полную трудоспособ-

ность в течение года после установления диагноза, а через 5–10 лет ее сохраняют 85% больных.

### Диагностика

#### Жалобы, анамнез жизни и заболевания, объективное обследование

- Должна быть получена подробная информация о частоте и консистенции стула, наличии ночной диареи, императивных позывов на дефекацию, примеси крови в кале; боли в животе, ее связи с дефекацией, повышении температуры тела, снижении массы тела и внекишечной симптоматике (поражение суставов, кожи и глаз).

- При сборе анамнеза заболевания необходимо уточнить связь возникновения симптомов с недавними путешествиями, приемом антибактериальных или нестероидных противовоспалительных препаратов, перенесенной кишечной инфекцией, сменой полового партнера, аппендэктомией.

- При сборе анамнеза жизни целесообразно выяснить наследственную отягощенность по *воспалительным заболеваниям кишечника* (ВЗК), наличие вредных привычек (курение).

- Физикальное обследование должно включать оценку общего самочувствия, измерение массы тела, роста, расчет индекса массы тела, определение частоты пульса, артериального давления, температуры, болезненности или пальпируемого образования в животе, напряжения мышц брюшной стенки, поражений перианальной области.

### Лабораторные исследования

- **Исследование крови:**

- клинический анализ;
- уровень электролитов;
- показатели функции печени – аспартат-аминотрансфераза, аланинаминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза;
- обмен железа;
- содержание витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты;
- концентрация сывороточного белка и альбумина;
- С-реактивный белок;
- группа крови, резус-фактор;
- исследование рANCA, ASCA (*выявляются у значительной части пациентов с ВЗК, однако доказательная база для рекомендации использования данных показателей с целью установления диагноза БК недостаточна*).

- **Общий анализ мочи**

- **Исследование кала:**

- копрологическое исследование;
- исследование фекального кальпротектина;
- микробиологическое исследование на наличие токсина *Clostridium difficile* (для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала [59, 87]), шигеллы, сальмонеллы, иерсинии, дизентерийной амебы, гельминтов, паразитов;

- исследование на цитомегаловирус показано в случае тяжелого или резистентного течения заболевания; реактивация этого вируса часто наблюдается у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию;

- у лиц, которые путешествовали за границей, возможно проведение дополнительных тестов.

- **Генетический анализ**

Несмотря на имеющиеся в настоящее время доказательства генетической природы заболевания, генетическое тестирование пациентов с БК

пока не применяется в качестве диагностического метода.

### Инструментальные методы исследования

- **Ультразвуковое исследование.** Классическим УЗ-признаком воспалительных изменений стенки кишечника, выявляемых при поперечном сечении, служит обнаружение конфигурации в виде кольца – так называемый симптом мишени. Этот феномен коррелирует с выраженностью изменений кишечной стенки. В продольном сечении наблюдается ее протяженное анэхогенное утолщение. Отмечается также сужение просвета пораженного участка кишки, ослабление или исчезновение его перистальтики. Метод УЗ-диагностики не несет лучевую нагрузку, не требует введения контрастного вещества, следовательно, безопасен у беременных, незаменим для исследования камней почек и желчного пузыря, наличие которых может быть осложнением БК, достаточно чувствителен для выявления абсцессов, особенно у худощавых пациентов [27].

- **Магнитно-резонансная томография (МРТ).** Данный метод может быть полезен для дифференцировки воспалительных и фиброзных стриктур. Характеризуется высокой чувствительностью для определения абсцессов, внутренних свищей и перианальных осложнений. МР-холангиопанкреатография – первоочередной метод исследования для диагностики склерозирующего холангита. МРТ не сопряжена с воздействием ионизирующего излучения, что весьма важно, учитывая возраст пациентов и необходимость многократной визуализации.

- **Компьютерная томография (КТ)** традиционно считается «золотым стандартом» выявления внекишечных проявлений заболевания, таких как абсцессы, флегмоны, увеличение лимфатических узлов. КТ дает возможность не только оценить толщину стенки пораженных участков кишечника, но и распознать осложнения (перфорацию, свищи) [4]. Информативность результатов КТ в значительной мере зависит от степени контрастирования просвета кишечника, поэтому исследование требует специальных методик для его проведения.

Необходимо учитывать, что при МРТ дифференцированность тканей несколько выше, однако преимуществом КТ над МРТ служит большая доступность, быстрое получение изображения (несколько секунд) и лучшее пространственное разрешение. Но при КТ велика лучевая нагрузка, что повышает риск развития злокачественных опухолей [49]. Более того, при многократных исследованиях кумулятивная лучевая нагрузка может быть очень значительной [26].

- **Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости.** Исследование проводится во всех случаях тяжелого обострения БК для

выявления свободного воздуха в брюшной полости как признака перфорации стенки кишки, распознавания токсического мегаколона, обнаружения кишечной непроходимости.

• **Рентгенологическое исследование толстой кишки** с двойным контрастированием и ирригоскопией. В процессе исследования оцениваются ширина просвета кишки, выраженность гаустрации, контуры кишечной стенки, а также изменения слизистой оболочки. Данный метод при оценке поражения слизистой оболочки, соответствующего узелковой лимфоидной гиперплазии, обладает чувствительностью, превосходящей другие визуализирующие исследования, хотя при установленном и/или более выраженном поражении КТ и МРТ могут быть не менее полезны. Следует учитывать также, что рентгенологическое исследование толстой кишки оказывает лучевое воздействие на пациента (приблизительно 1/3 от такового при КТ).

• **Эндоскопия.** Эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ проводится для подтверждения диагноза БК, оценки локализации и распространенности патологического процесса и получения образцов ткани для морфологического анализа с целью дифференциальной диагностики между ЯК и БК, выявления дисплазии или злокачественного образования [129]. Целесообразно также выполнение эндоскопического исследования хирургических анастомозов для оценки риска развития рецидива и эффективности послеоперационной терапии [105].

Следует, однако, учитывать, что после лечения стероидами не отмечается четкой корреляции между состоянием слизистой оболочки кишки и уменьшением клинических симптомов заболевания [84], в то время как при назначении моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) облегчение клинической симптоматики чаще происходит параллельно с заживлением слизистой [97]. Эндоскопическое исследование может выполняться и с лечебными целями. В частности, согласно данным, приведенным в недавно опубликованном систематическом обзоре, эндоскопическая баллонная дилатация эффективна у пациентов с короткими (менее 1 см) постхирургическими анастомотическими стриктурами [56].

• **Видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ).** При проведении данного исследования возможно выявление небольших очагов поражения тонкой кишки, которые не были диагностированы, например, при рентгенологическом исследовании или КТ [33]. Тем не менее, существует риск обструкции просвета тонкой кишки видеокапсулой в месте стриктуры, что может потребовать хирургического вмешательства. Задержка капсулы в кишечнике наблюдается у 13% пациентов с БК [17]. В настоящее время у больных БК до проведения ВКЭ рекомендуется выпол-

нить рентгенологические исследования (пассаж бария по кишечнику, КТ-энтерография) или МР-энтерографию для оценки наличия стриктур тонкой кишки [127, 128].

## Лечение

### Требования к лечению

БК — это хроническое воспалительное заболевание, которое не подлежит полному излечению при применении как терапевтических, так и хирургических методов. Цель терапии — достижение и сохранение ремиссии, а также улучшение качества жизни пациентов [74]. Современные требования к лечению включают также достижение и сохранение заживления слизистой оболочки кишечника (в том числе по данным гистологического исследования) [47, 105].

### Общая информация

Терапевтический подход зависит от локализации заболевания, тяжести его течения и наличия осложнений. Однако следует отметить, что локализация поражения учитывается только при назначении таргетных препаратов, таких, например, как сульфасалазин, месалазин и покрытый кишечнорастворимой оболочкой будесонид. Считается, что все остальные препараты (кортикостероиды, меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол) для лечения БК действуют на протяжении всего ЖКТ.

Клинический ответ необходимо оценивать в течение нескольких недель, а контроль нежелательных явлений проводить в ходе всего периода терапии. При обострениях заболевания лечение должно продолжаться до достижения клинической ремиссии или установления его неэффективности. В целом улучшение обычно наступает в течение 2–4 нед, в то время как ремиссия через 12–16 нед. После достижения ремиссии пациентам должна быть подобрана поддерживающая терапия. При сохранении симптомов требуется альтернативное лечение.

Хирургические вмешательства показаны при неопластических/пренеопластических поражениях, обструктивных стенозах, гнойных осложнениях или в случае резистентности заболевания к медикаментозному лечению.

Не следует применять наркотические анальгетики, за исключением послеоперационного периода, поскольку, учитывая хроническое течение БК, возможно развитие привыкания и зависимости [24, 31].



### Легкое обострение (низкая активность заболевания)

• **Месалазин.** В клинической практике при поражении подвздошной кишки, сочетанном поражении подвздошной и толстой кишки или изолированном поражении толстой кишки обычно назначается месалазин 3,2–4 г/сут (уровень доказательности С) либо при вовлеченности в процесс подвздошной и толстой кишки или поражении только толстой кишки – сульфасалазин в дозе 3–6 г/сут (уровень доказательности А).

Несмотря на достаточно широкое пероральное применение месалазина, результаты исследований свидетельствуют о том, что в сравнении с плацебо этот препарат обладает минимальными преимуществами (уровень доказательности А) и значительно менее эффективен, чем будесонид или традиционные кортикостероиды (уровень доказательности А). Мета-анализ 3 крупных исследований, посвященных изучению эффективности месалазина в дозе 4 г/сут, продемонстрировал статистически достоверное ( $p=0,04$ ) его превосходство в сравнении с плацебо, которое, однако, не имело существенного значения в клинической практике, так как различие ИАБК в группах пациентов, получавших месалазин и плацебо, составило всего 18 баллов [54]. Таким образом, убедительных доказательств применения препаратов 5-АСК в качестве терапии первой линии не получено.

• **Будесонид.** Будесонид в дозе 9 мг/сут с контролируемым высвобождением в подвздошной кишке более эффективен для лечения пациентов с поражением подвздошной кишки и/или восходящей ободочной кишки (уровень доказательности А) по сравнению с месалазином в дозе 4 г/сут [135] и плацебо [90]. Эффективность препарата сходна с таковой у традиционных пероральных кортикостероидов [64], причем сочетание эффективности и безопасности у будесонида оказалось наиболее оптимальным. По этой причине будесонид рекомендован в качестве первой линии терапии у пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести БК (низкой активностью процесса), локализация поражения у которых ограничена подвздошной и/или восходящей ободочной кишкой [73].

• **Метронидазол.** Метронидазол в дозе 10–20 мг/кг/сут может применяться в случае неэффективности сульфасалазина (уровень доказательности С). Однако в литературе не приводятся данные относительно эффективности препарата при длительном применении, в то время как при его назначении более чем на 6 мес увеличивается риск развития периферической нейропатии [78].

• **Ципрофлоксацин.** Предположительно ципрофлоксацин в лечении незначительно выра-

женных обострений заболевания по эффективности сравним с месалазином и стероидами, но результаты плацебоконтролируемых исследований не приводятся [73].

• **Рифаксимин.** В открытом неконтролируемом исследовании показано, что прием рифаксимины в дозе 200 мг 3 раза в сутки на протяжении 16 нед уменьшает выраженность симптомов БК у пациентов с низкой активностью заболевания [122], однако в небольшом многоцентровом, плацебоконтролируемом исследовании продолжительностью 12 нед не было продемонстрировано преимуществ препарата, назначаемого в дозе 800 мг/сут, по сравнению с плацебо [93].

Таким образом, несмотря на то что антибиотики широко применяются в клинической практике для лечения БК (см. раздел о перианальных осложнениях), убедительных данных относительно их эффективности при низкой активности заболевания не получено.

• **Противотуберкулезные препараты.** Противотуберкулезные препараты при БК неэффективны как для достижения ремиссии, так и в качестве поддерживающей терапии (уровень доказательности А) [13, 121].

• **Лечение при поражении верхних отделов ЖКТ.** Из-за относительно низкой частоты БК с изолированным поражением пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки или тощей кишки контролируемые клинические исследования для определения соответствующих терапевтических рекомендаций практически отсутствуют. В неконтролируемых исследованиях показано уменьшение клинических проявлений заболевания при назначении ингибиторов протонной помпы [138]. По этой же причине отсутствует доказательная база по лечению еуноилеита, который часто осложняется мультифокальными стриктурами, формированием синдрома избыточного бактериального роста и нарушениями трофологического статуса [44, 57].

### Умеренно выраженное обострение (умеренная активность заболевания)

• **Кортикостероиды.** У пациентов с умеренной степенью активности заболевания эффективно назначение преднизолона в дозе 40–60 мг/сут (обычно на 7–28 дней) до купирования симптомов и восстановления массы тела (уровень доказательности А).

Согласно результатам, полученным в нескольких плацебоконтролируемых исследованиях, при применении преднизолона в дозе 0,5–0,75 мг/кг (или 40 мг) в сутки на протяжении 8–17 нед клинической ремиссии удалось достичь у 50–70% больных [101, 130]. При назначении более высоких доз преднизолона (1 мг/кг) или метилпреднизолона (1 мг/кг) частота достижения ремиссии

оказалась несколько выше и составила 80–90% [80, 84].

Единых рекомендаций относительно сроков и темпов снижения дозы кортикостероидных препаратов после достижения ремиссии нет [137]. После наступления стойкого клинического улучшения общепринятым считается снижение дозы препарата на 5–10 мг/нед до 20 мг/сут и затем на 2,5–5 мг еженедельно с 20 мг до прекращения терапии.

Учитывая значимое повышение риска развития остеопороза при применении традиционных глюкокортикостероидов для лечения БК, целесообразно проведение денситометрии, прием препаратов кальция и витамина D, а также рассмотрение вопроса о назначении бисфосфонатов после начала лечения [2, 72].

Более 50% пациентов [36], которым были назначены кортикостероиды, в последующем становятся или «стероидозависимыми» (*стероидозависимость – невозможность уменьшить дозу кортикостероидов ниже дозы, эквивалентной 10 мг преднизолона в сутки в течение 3 мес от начала лечения, либо обострение заболевания в течение 3 мес после прекращения терапии стероидами*) [28], или «стероидорезистентными» (*стероидорезистентность – сохранение активности заболевания при приеме преднизолона в дозе 0,75 мг/кг/сут на протяжении 4 нед*) [28], особенно курильщики и пациенты с поражением толстой кишки [43].

• **Азатиоприн и 6-меркаптопурин.** Назначаются для поддержания ремиссии, достигнутой при применении стероидов (уровень доказательности А). Доказанным считается положительный эффект от добавления азатиоприна и 6-меркаптопурина к лечению кортикостероидами (число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения ремиссии у одного больного, number needed to treat – NNT = 5) [91, 114].

Специальных исследований для определения оптимальной эффективной дозы азатиоприна или 6-мераптопурина не проводилось. В клинических исследованиях применялись дозы азатиоприна 2,0–3,0 мг/кг/сут и 6-меркаптопурина 1,0–1,5 мг/кг/сут [72]. Генетический полиморфизм *тиопурин-метилтрансферазы* (ТПМТ), основного фермента, осуществляющего метаболизм азатиоприна/6-меркаптопурина, диктует необходимость подбирать дозу данных препаратов в соответствии с уровнем их метаболитов (6-тиогуанин-нуклеотидов) в сыворотке крови [72, 88]. Исследование 6-тиогуанин-нуклеотидов может быть полезным для определения эффективности лечения, риска повышения уровня ферментов печени (обычно наблюдается при высоких концентрациях ТПМТ и усиленном метаболизме 6-метилмеркаптопурина [30]), опасности развития лейкопении или для оценки комплаентности

пациента [88]. Однако в настоящее время еще недостаточно данных для того, чтобы внедрить указанную методику в рутинную практику.

В нескольких ретроспективных исследованиях оценивалась важность измерения уровня 6-тиогуанин-нуклеотида и 6-метилмеркаптопурина для прогнозирования положительных и отрицательных результатов лечения [7, 96]. Ретроспективный анализ показал, что оптимальная концентрация 6-тиогуанин-нуклеотидов составляет 250–400 пмоль/ $8 \times 10^8$  эритроцитов. Вероятнее всего, в будущем измерение ТПМТ и выбор дозы в соответствии с функциональной ферментной активностью окажется наиболее приемлемым [29].

Для получения оптимального эффекта лечение тиопуринами может занять более 4 мес (после достижения целевой дозы) [114]. Проведение развернутого анализа крови и исследование уровня трансаминаз сначала каждые 1–2 недели, затем как минимум каждые 3 месяца показано для своевременного выявления подавления функции костного мозга и оценки состояния функции печени [72].

• **Метотрексат.** Парентеральное введение метотрексата, 25 мг подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю, эффективно для достижения ремиссии и снижения дозы стероидов у стероидорезистентных или стероидозависимых пациентов с БК (уровень доказательности В) [39]. Меньшие дозы неэффективны [9]. До назначения лечения всем больным целесообразно проводить рентгенографию органов грудной клетки исходно, в дальнейшем регулярно выполнять клинический анализ крови и анализ функции печени [72, 137].

При применении метотрексата возможно развитие осложнений, таких как подавление функции костного мозга, тошнота, рвота, фиброз печени и, редко, экзогенный аллергический альвеолит. Наиболее серьезное осложнение длительной терапии – фиброз печени. К факторам риска гепатотоксичности относят ожирение, сахарный диабет, чрезмерное или длительное употребление алкоголя, исходное повышение показателей функции печени, превышение кумулятивной дозы метотрексата 1,5 г и превышение суточных доз [140].

До назначения препарата показано проведение биопсии у пациентов с изначально измененными показателями функции печени, при наличии одного или более факторов риска гепатотоксичности и подозрении на хроническое заболевание печени. Необходимость повторной биопсии после достижения кумулятивной дозы метотрексата 1,5 г не оценивалась в контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов, страдающих ВЗК, так как риск гепатотоксичности препарата у больных без факторов риска

низок [133]. Однако повторное проведение биопсии целесообразно, если в течение 1 года (каждые 4–8 недель) в большинстве анализов отмечалось повышение активности печеночных трансаминаз или снижение содержания сывороточного альбумина. Более того, при повышении уровня АсАТ рекомендуется снижение дозы метотрексата. В случае обнаружения умеренного или тяжелого фиброза, а также цирроза печени показана отмена препарата.

• **Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли.** Инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пегол эффективны у больных с умеренной и высокой степенью активности БК, у которых не удалось достичь ремиссии несмотря на полную и адекватную терапию кортикостероидами, иммунодепрессантами, антибиотиками, аминосалицилатами (уровень доказательности А) [6, 72, 104, 137]. Данные препараты могут применяться в качестве альтернативы стероидной терапии у отдельных пациентов, которым противопоказаны кортикостероиды (уровень доказательности В).

*Инфликсимаб* в сочетании с азатиоприном более эффективен, чем азатиоприн, при лечении больных с умеренно выраженным обострением БК, у которых первая линия терапии месалазином и/или кортикостероидами оказалась неэффективной (уровень доказательности А) и которые ранее не получали иммуносупрессивные или биологические препараты [69, 115]. Несмотря на то, что однократная инфузия инфликсимаба в дозе 5 мг/кг эффективна для облегчения симптомов заболевания в течение 4 нед [132], в ряде исследований было показано, что его введение в дозе 5 мг/кг на 0, 2 и 6-й неделях с последующим назначением поддерживающей терапии достоверно превосходит эпизодическое введение препарата [97].

Так как инфликсимаб может вызывать реакцию туберкулезного процесса, до начала лечения следует оценить возможность наличия туберкулеза, провести туберкулиновую пробу и выполнить рентгенографию органов грудной клетки [65]. При применении антител к ФНО повышается также риск инфекционных осложнений.

Инфликсимаб обычно хорошо переносится, однако его введение может сопровождаться инфузионными реакциями немедленного или замедленного типа (сывороточноподобный синдром). Острые инфузионные реакции (головная боль, головокружение, тошнота, покраснение в месте инъекции, озноб, боль в грудной клетке, кашель, одышка, зуд) обычно развиваются в течение 1–2 ч после введения. При развитии подобных реакций необходимо замедление или прекращение инфузии и введение ацетаминофена (парацетамола) в дозе 1000 мг внутрь и дифенгидрамина (димедрола) 50 мг внутрь или вну-

тривенно. Иногда практикуется предварительное введение парацетамола, кортикостероидов и/или димедрола, хотя такой подход может быть не оправдан у пациентов, у которых ранее не было инфузионных реакций. Инфузионные реакции замедленного типа развиваются в течение 3–14 дней после введения инфликсимаба, при этом наблюдается появление сывороточноподобного синдрома (миалгия, артралгия, лихорадка, сыпь, дисфагия, крапивница, головная боль). Эти симптомы обычно прекращаются самостоятельно или после краткосрочного введения кортикостероидов [16, 98]. Первичный риск реакций немедленного и замедленного типа при применении инфликсимаба неизвестен.

К другим нежелательными реакциям относится появление *антител к инфликсимабу* – АТ1 (ранее назывались антихимерными антителами) и антител к двуспиральной ДНК [10, 103], однако развитие развернутого заболевания (т. е. лекарственной волчанки) маловероятно; ни у одного пациента не было зарегистрировано поражения почек или центральной нервной системы [86]. Появление АТ1 коррелирует с повышенным риском инфузионных реакций и укорочением периода терапевтического ответа [11]. Применение инфликсимаба по указанной выше схеме (0, 2, 6-я недели с последующей поддерживающей терапией, как и сопутствующая иммуносупрессивная терапия [55] или премедикация кортикостероидами [35, 98], снижают риск формирования АТ1 (и инфузионных реакций).

*Адалимумаб* и *цертолизумаб пегол* также эффективны для лечения БК. Адалимумаб (моноклональные антитела к ФНО, полностью идентичные человеческим) одобрен для подкожного введения более чем в 80 странах мира, в том числе в США, странах Европейского Союза и России, при умеренно выраженном и тяжелом обострении заболевания. Препарат эффективен как у пациентов, которые ранее не получали биологические препараты, так и у тех, у кого клинический ответ к инфликсимабу был утерян либо к нему выявлена непереносимость [113].

По данным клинических исследований, применение адалимумаба более эффективно у больных без предшествующего опыта лечения инфликсимабом. Оптимальная начальная доза составляет 160 мг с последующим введением 80 мг через 2 нед [53]. Поддерживающие инфузии подкожно (40 мг каждые 2 недели) у пациентов, у которых первое введение препарата было эффективным, увеличивают длительность ремиссии [20, 110]. У некоторых больных для поддержания ремиссии возможно повышение дозы до 40 мг 1 раз в неделю.

Разрешенный к применению лишь в США, Швейцарии и России, цертолизумаб пегол в дозе 400 мг, вводимый подкожно, также эффективен для достижения и поддержания ремиссии [89, 119].

Для адалимумаба и цертолизумаба пегола типичны те же нежелательные явления, что и для инфликсимаба, в частности инфекционного характера. В связи с тем что препараты вводятся подкожно, инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности замедленного типа не характерны, но встречаются наблюдения местных реакций в месте инъекции.

• **Энтеральное питание.** Для обоснования возможной терапевтической эффективности диетического питания приводятся следующие доводы: снижается функциональная нагрузка на пораженные дистальные отделы кишечника, поскольку при применении диет процессы всасывания происходят уже в проксимальных отделах ЖКТ; устранение антигенов из просвета кишечника оказывает благоприятное влияние на течение болезни; оба названных механизма, возможно, приводят к уменьшению проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки. Однако у пациентов с умеренно выраженным обострением БК энтеральное питание менее эффективно, чем назначение кортикостероидов (уровень доказательности А), но позволяет избежать нежелательных явлений, характерных для этой группы препаратов [142].

Плацебоконтролируемые исследования нутриционной терапии при БК не проводились. Различий в эффективности между низкомолекулярными (олигопептидными) или высокомолекулярными (содержащими неизмененные белки, жиры и углеводы) диетами не выявлено [142].

В настоящее время энтеральные диеты применяются в качестве адьювантной терапии для устранения дефицита массы тела и отставания в росте (у детей).

### **Тяжелое/фульминантное течение (высокая активность заболевания)**

В основе ведения пациентов с тяжелым течением БК (в связи с тяжестью и неоднородностью клинической картины, а также высоким риском развития осложнений) лежит скорее практический опыт, нежели результаты контролируемых исследований.

• **Кортикостероиды.** Парентеральное введение кортикостероидов показано данной категории пациентов [66]. Клинические исследования для определения оптимальной дозы и схемы применения не проводились, однако большинство клиницистов назначают парентеральные кортикостероиды в количестве, эквивалентном 40–60 мг преднизолона, разделенными дозами или в виде непрерывной инфузии.

• **Метотрексат.** Ежедневное парентеральное введение 25 мг препарата (подкожное или внутримышечное) у лиц с высокой активностью заболевания приводило к значительному положительному клиническому эффекту [5].

• **Циклоспорин, такролимус.** Во Втором Европейском Консенсусе по диагностике и лечению БК ингибиторам кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) отводится ограниченная роль при лечении рассматриваемого заболевания [28, 82].

• **Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли.** Инфликсимаб и адалимумаб могут быть назначены при неэффективности или непереносимости кортикостероидов в режиме монотерапии или в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн, 6-меркаптопурин) [28]. В ряде случаев при среднетяжелом и тяжелом обострении БК антицитокиновые препараты могут использоваться в качестве терапии первой линии.

• **Азатиоприн, 6-меркаптопурин.** После достижения ремиссии при лечении парентеральными кортикостероидами, циклоспорином или такролимусом показаны постепенный перевод пациента на эквивалентные пероральные дозы данных препаратов или их отмена с назначением поддерживающей терапии 6-меркаптопурин или азатиоприном [7].

• **Нутритивная поддержка.** Рекомендуется в виде элементной диеты или парентерального усиленного питания больным, которые не способны принимать достаточное количество пищи (уровень доказательности С). Пациентам с обезвоживанием показано дополнительное введение жидкости и электролитов. При анемии и активном кровотечении – переливание крови.

• **Хирургическое вмешательство.** Неэффективность терапии или ухудшение симптоматики служит основанием для неотложного хирургического вмешательства.

### **БК с фистулизирующим течением и перианальными осложнениями**

• **Антибактериальные препараты.** При перианальных осложнениях без нагноения эффективным обычно оказывается назначение метронидазола как в виде монотерапии (20 мг/кг/сут) [60], так и в сочетании с ципрофлоксацином [55]. Безопасность длительного лечения антибиотиками не установлена. Известно, однако, что у пациентов, длительное время получающих метронидазол (более 6 мес), возможно развитие периферической нейропатии. Согласно результатам отдельных исследований, такие антибиотики, как амоксициллин/клавулановая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол, левофлоксацин, миноциклин и тетрациклин [58, 59], также применялись у данной категории пациентов (уровень доказательности С).

• **Циклоспорин, такролимус.** Сведений, полученных на основании проведения контролируемых исследований относительно эффективности указанных препаратов для лечения перианальных осложнений, недостаточно [32, 41].

- **Азатиоприн, 6-меркаптопурин.** Применение азатиоприна и 6-меркаптопурина способствовало закрытию свищей в 50% случаев, но после отмены препаратов часто возникали рецидивы. Однако в ряде исследований [105, 107] установлено, что назначение 6-меркаптопурина может привести к длительному улучшению (уровень доказательности С).

- **Метотрексат.** Данных в отношении применения метотрексата для лечения перианальных осложнений также недостаточно. В нескольких исследованиях имеются указания относительно эффективности препарата в лечении перианальных свищей (уровень доказательности С) [79].

- **Инфликсимаб.** Введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг (на 0, 2 и 6-й неделях) приводит к закрытию свищей в течение 4 нед более чем у половины пациентов с предшествующей неэффективностью антибиотиков, кортикостероидов и иммуномодуляторов [94]. Эффект инфликсимаба сохраняется при назначении поддерживающей терапии в дозе 5 мг/кг каждые 8 недель в среднем на протяжении 40 нед. При этом более чем у трети больных достигнуто полное закрытие свищей (уровень доказательности А) [116].

- **Адалимумаб.** В исследовании CHARM подтверждается эффективность данного препарата у больных с фистулизирующим течением БК в сравнении с плацебо [20]. На 26-й неделе у 30% больных в группе лечения адалимумабом отмечено полное заживление фистул по сравнению с 13% больных в группе плацебо ( $p < 0,05$ ), на 56-й неделе — соответственно у 33 и 13% ( $p < 0,05$ ).

- **Хирургическое дренирование.** Проводится при перианальном/периректальном абсцессе (уровень доказательности С).

### Поддерживающая терапия

- **Сульфасалазин, месалазин.** Эффективность этих препаратов для поддержания ремиссии после ее достижения на фоне медикаментозной терапии не доказана (уровень доказательности А) ни в ранних исследованиях сульфасалазина [80, 130], ни в последующих исследованиях месалазина [8]. В одном из исследований, выполненном в 90-х годах [34], продемонстрирована эффективность месалазина в дозе более 3 г/сут после проведения тонко-толстокишечной резекции для снижения вероятности развития рецидива заболевания (уровень доказательности С). В другом исследовании также было отмечено снижение риска послеоперационного рецидива в течение 3 лет при назначении месалазина в аналогичной дозе [14]. Вместе с тем результаты последних контролируемых исследований не столь убедительны [51, 76]. В целом, по мнению Консенсуса ЕССО и Североамериканской педиатрической группы (North American Pediatric Workshop), замедление развития/профилактика послеоперационного рецидива при применении

месалазина наблюдается приблизительно у 1 пациента из 10 (NNT=10) [15, 81].

- **Системные кортикостероиды.** Традиционные кортикостероиды не должны применяться в качестве поддерживающей терапии для профилактики рецидива БК (уровень доказательности А) [5, 73].

- **Будесонид.** Назначение будесонида в дозе 6 мг/сут дает возможность отменить системные стероиды у стероидозависимых пациентов с поражением подвздошной и/или восходящей ободочной кишки и снижает риск развития рецидива заболевания при поражении подвздошной и/или восходящей ободочной кишки, но не более чем на 6 мес (уровень доказательности А) [23, 42, 48, 52, 75, 111, 125]. Будесонид в дозе 6 мг/сут не эффективен для поддержания ремиссии после выполнения тонко-толстокишечной резекции (уровень доказательности В).

- **Азатиоприн, 6-меркаптопурин.** Назначение азатиоприна и 6-меркаптопурина позволяет снизить дозу кортикостероидов и сохранять ремиссию после их отмены [91]. Применение азатиоприна предотвращает риск возникновения рецидива у пациентов, леченных инфликсимабом и не получавших ранее стероиды. Показано также назначение азатиоприна/меркаптопурина (уровень доказательности В) для поддержания ремиссии после проведения тонко-толстокишечной резекции. Оптимальная доза препаратов для поддержания ремиссии пока не определена, однако результатами клинических исследований подтверждено, что азатиоприн в дозе 2,0–2,5 мг/кг и 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг способны поддерживать ремиссию заболевания в течение, по меньшей мере, 4 лет [68].

В начале терапии и при длительном назначении препаратов не реже одного раза в 3 мес необходимо проводить общий анализ крови в связи с опасностью развития отсроченного подавления функции костного мозга (лейкопении и тромбоцитопении) [19, 22]. Приблизительно у 3–15% пациентов развивается панкреатит (обычно в течение нескольких недель после начала лечения) и рецидивирует после повторного назначения как азатиоприна, так и меркаптопурина [72]. Не вполне изученной остается вероятность развития лимфом на фоне приема препаратов, но все чаще появляются сообщения о том, что риск развития лимфомы на фоне терапии тиопуринами ассоциирован с инфицированием вирусом Эпштейна–Барра [63, 126]. Если не учитывать возможность развития лимфомы, то иных новообразований при применении пуриновых аналогов при лечении ВЗК не отмечалось [21, 61].

Таким образом, принято считать, что преимущества данной группы препаратов, по всей вероятности, компенсируют риск, обусловленный их назначением (уровень доказательности В) [71].

В отношении определения данных риск/польза, касающихся применения азатиоприна и/или 6-меркаптопурина для профилактики послеоперационных рецидивов, требуются дополнительные исследования [109].

• **Метотрексат** эффективен для поддержания ремиссии у пациентов, леченных кортикостероидами. Доказано также, что метотрексат при еженедельном внутримышечном введении в дозе 15 мг поддерживает ремиссию, индуцированную еженедельным введением 25 мг препарата [38]. Однако оптимальная схема назначения метотрексата для поддержания ремиссии не разработана (уровень доказательности В) [18, 70].

• **Инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол.** Инфузии инфликсимаба эффективны для поддержания ремиссии при всех формах БК [50, 120]. В последних исследованиях показана эффективность инфликсимаба для профилактики послеоперационных клинических и эндоскопических рецидивов после выполнения илеоцекальной резекции [45, 95]. Регулярное введение препарата (каждые 8 недель) более результативно, чем эпизодическое его применение [98], и способствует длительному заживлению слизистой оболочки, что в настоящее время принято в качестве нового показателя эффективности лечения при БК [97]. Кроме того, регулярные инфузии инфликсимаба реже, чем его эпизодическое введение, приводят к развитию иммунологических осложнений.

Следует учитывать, что во время лечения препаратами данной группы у пациентов достаточно высок риск развития инфекционных осложнений [139]. В целом инфликсимаб обладает приемлемым соотношением риска и пользы при назначении пациентам с отсутствием ответа на традиционные препараты в оптимальной дозе (уровень доказательности А) [123]. Пока недостаточно изучена возможность перевода больных, получавших инфликсимаб в качестве исходной терапии для достижения ремиссии или в качестве поддерживающей терапии, на лечение тиопуринами [69].

Адалимумаб при назначении в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 40 мг подкожно 1 раз в неделю эффективен для поддержания ремиссии [20, 110]. Осуществлялось наблюдение за больными, находящимися в ремиссии без приема кортикостероидов на момент окончания 12-месячного исследования CHARM. Оказалось, что адалимумаб в течение последующих 2 лет способен поддерживать безстероидную ремиссию на протяжении этого времени наблюдения — в безстероидной ремиссии находились 81 и 85% больных через 2 и 3 года соответственно [62].

Цертолизумаб пегол, вводимый в дозе 400 мг подкожно каждые 4 недели, также эффективен для поддержания ремиссии [108, 118].

В целом требуются дополнительные исследования для определения оптимальных схем комби-

нированной терапии и схем применения биологических препаратов.

• **Антибиотики.** Оценка применения антибиотиков в качестве поддерживающей терапии после достижения ремиссии медикаментозными средствами не проводилась. Применение метронидазола в течение 3 мес (в дозе 20 мг/кг) после резекции терминального отдела подвздошной кишки снижало частоту эндоскопически подтвержденных рецидивов поражений в культе вновь образованного отдела кишки, но этот эффект не был статистически достоверным. У больных, получавших после операции метронидазол в указанной дозе или орнидазол в дозе 1 г/сут, рецидивы, оцениваемые по клиническим признакам, встречались в течение года, 2 и 3 лет после вмешательства в меньшем проценте случаев, однако эти данные статистически достоверно не отличались от результатов, полученных при применении плацебо [98, 100, 102]. Оба препарата плохо переносились пациентами, в связи с чем необходимы исследования других антибиотиков или сопутствующих препаратов для установления эффективных и безопасных схем лечения.

#### Показания для хирургического вмешательства

Риск послеоперационных осложнений в последние годы значительно снизился и составляет менее 1% [1]. Такая положительная динамика объясняется не только совершенствованием операционной техники, но и своевременным определением показаний к хирургическому вмешательству. Медикаментозное лечение следует продолжать только в случае его эффективности, отсутствия серьезных побочных реакций и сохранения удовлетворительного качества жизни больного. Ни пациенты, ни врачи не должны считать операцию «неудачным исходом» лечения, так как она может быть наиболее быстрым, безопасным и наиболее эффективным методом физической и психосоциальной реабилитации [83, 134]. Однако на сегодняшний день отсутствует хирургическая методика, достоверно снижающая риск развития послеоперационного рецидива БК. Вместе с тем обнаружение измененной ткани при гистологическом исследовании на границах резекции не означает наличие повышенного риска рецидива [37, 99].

Хирургические вмешательства требуются почти 2/3 пациентов с БК. Результаты контролируемых исследований пока недостаточно для того, чтобы дать четкие рекомендации к оперативному лечению при БК. В настоящее время абсолютными показаниями к операции служат следующие состояния:

- перфорация;
- перитонит;
- абсцессы (для их лечения применяются антибиотики, тропные к бактериям, вызывающих

развитие абсцесса — обычно это энтерококки, патогенные штаммы кишечной палочки, зеленящий стрептококк и анаэробные бактерии) [40], используется также дренирование с последующей отсроченной кишечной резекцией при необходимости. Пока отсутствуют результаты контролируемых исследований в отношении целесообразности проведения отсроченной кишечной резекции после дренирования, однако в большинстве наблюдений указывается положительный эффект выполнения отсроченной резекции (уровень доказательности С) [141];

- кишечная непроходимость;
- тяжелое кровотечение;
- токсический мегаколон;
- вовлечение в процесс мочевых путей (компрессия мочеточника, кишечно-пузырные свищи);
- злокачественные новообразования.

К относительным показаниям для выполнения хирургического вмешательства может быть отнесено следующее.

1. Резистентность к медикаментозному лечению или побочные эффекты (стероидная зависимость) [45]. Стриктуропластику рекомендуется проводить в качестве альтернативы резекции при наличии отдельных стриктур тонкой кишки, создающих препятствие продвижению кишечного содержимого. Выполнение традиционной стриктуропластики (по Гейнеке—Микуличу) показано в случае, если длина стриктур тонкой кишки не превышает 10 см. Это наиболее распространенный метод операции. При более длинных стриктурах возможно выполнение стриктуропластики «бок в бок», при которой кишке придают U-образную форму и накладывают широкое соустье между брыжеечными частями кишки. Такая операция называется стриктуропластикой по Финнею.

Стриктуропластика не показана при поражении толстой кишки [73]. Резекция предпочтительна в случае множественных стриктур

на коротком участке кишки и при длине непопавшего кишечника, достаточной для того, чтобы не развился синдром короткой кишки. Продемонстрировано преимущество лапароскопических методик, заключающееся в более быстром разрешении послеоперационной кишечной непроходимости и снижении количества дней пребывания в стационаре без увеличения риска осложнений, в сравнении с открытым хирургическим вмешательством [83, 136].

2. Хроническая кишечная обструкция. Преходящая обструкция стенозированного участка кишечника может быть вызвана неперевавшими компонентами пищи. Декомпрессия кишечника (с помощью желудочного зонда) и парентеральное введение жидкости нередко позволяют устранить острые проявления обструкции. Сохранение их в течение первых 2–3 дней, одновременное обнаружение абсцесса или свища, а также частое возобновление клинических симптомов после стихания острых проявлений обструкции служат показаниями к хирургическому лечению.

Рентгенологическое или эндоскопическое обнаружение стеноза, протекающего без клинических симптомов, не является показанием к операции. У ряда больных клинические симптомы могут отсутствовать в течение многих лет несмотря на наличие подтвержденного стеноза. Риск развития перфорирующих осложнений (свищей, абсцессов) при развитии стеноза не повышается, в связи с чем необходимости в профилактической операции обычно не возникает.

3. Свищи, соединяющие пораженные участки с другими петлями кишечника, мочевым пузырем, кожей и перианальной областью. При исключении сопутствующих абсцессов такие свищи, как правило, не служат показанием к неотложному хирургическому вмешательству и могут быть устранены в плановом порядке [1].

#### Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. — М.: Изд. дом «Геотар-МЕД», 2001. — С. 26, 348, 355–358.
1. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. M., Publishing house «Geotar-MED», 2001, page 26, 348, 355–358.
2. Голованчикова В.М., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника // Рос. мед. вести. — 2009. — Т. 14, № 3. — С. 29–37.
2. Golovanchikova V.M., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Modern approaches to the treatment of chronic inflammatory bowel diseases // Rossiyskiye meditsinskiye vesti. — 2009. — Vol. 14, N 3. — P. 29–37.
3. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литература, 2003. — Т. 4. — С. 499–521.
3. Ivashkin V.T. Rational pharmacotherapy of diseases of digestive organs. Manual for general practitioners. ed.: V.T. Ivashkin. M., Literatura, 2003. — vol. IV. — P. 499–521.
4. Соколина И.А., Леонович А.Е., Шифрин О.С., Шехтер А.В. Компьютерно-томографическая семиотика клинических форм болезни Крона. Невский радиологический форум «Новые горизонты»: Сб. науч. трудов. — СПб, 2007. — С. 224–225.
4. Sokolina I.A., Leonovich A.Ye., Shifrin O.S., Shekhter A.V. Computer tomography semeiology of clinical forms of Crohn's disease. The Neva radiological forum «New horizons». Proceedings. — SPb, 2007. — P. 224–225.
5. Шифрин О.С. Болезнь Крона: особенности патогенеза, клиники и лечения // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 6. — С. 261–266.
5. Shifrin O.S. Crohn's disease: features of pathogenesis, clinical presentation and treatment // Consilium medicum. — 2001. — Vol. 3, N 6. — P. 261–266.
6. Шифрин О.С. Римикейд — новый этап в лечении воспалительных заболеваний кишечника // Consilium medicum. — 2005. — Т. 3, № 1 (приложение).

6. *Shifrin O.S.* Rimikeyd – A new stage in treatment inflammatory bowel diseases // *Consilium medicum.* – 2005. – Vol. 3, N 1 (appendix).
7. *Aberra FN, Lichtenstein GR.* Review article: monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 15 (21):307–19.
8. *Akobeng AK, Gardener E.* Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003715.
9. *Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG.* Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003459.
10. *Anderson PJ.* Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34 (5, suppl. 1):19–22.
11. *Baert F, Noman M, Vermeire S,* et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003; 13 (348):601–8.
12. *Best W, Becktel J, Singleton,* et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperation Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976; 70:439–44.
13. *Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J,* et al. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000299.
14. *Camma C, Giunta M, Rosselli M,* et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology.* 1997; 113(5):1465-73.
15. *Caprilli R, Gassull MA, Escher JC,* et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut.* 2006. 55 (suppl. 1):36–58.
16. *Cheifetz A, Smedley M, Martin S,* et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003. 98:1315–24.
17. *Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P,* et al. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006. 101. P. 2218–22.
18. *Chong RY, Hanauer SB, Cohen RD.* Efficacy of parenteral methotrexate in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001. 15:35–44;
19. *Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H,* et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology.* 2000; 118:1025–30.
20. *Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P,* et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology.* 2007; 132:52–65.
21. *Connell WR, Kamm MA, Dickson M,* et al. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1994; 343:1249–52.
22. *Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK,* et al. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut.* 1993; 34:1081–5.
23. *Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P,* et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. *Gut.* 2001; 48:186–90.
24. *Cross RK, Wilson KT, Binion DG.* Narcotic use in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:2225–9.
25. *Cuffari C, Dubinsky M, Darbari A,* et al. Crohn's jejunoileitis: the pediatrician's perspective on diagnosis and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11:696–704.
26. *Desmond AN, O'Regan K, Curran C,* et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut.* 2008; 57:1524–9.
27. *Dietrich CF.* Significance of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2009; 27:482–93.
28. *Dignass A, van Assche G, Lindsay JO,* et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010; 4 (1):28–62.
29. *Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J,* et al. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:2239–47.
30. *Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV,* et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2002; 122:904–15.
31. *Edwards JT, Radford-Smith GL, Florin TH.* Chronic narcotic use in inflammatory bowel disease patients: prevalence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16:1235–8.
32. *Egan LI, Sandborn WJ, Tremaine WJ.* Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and istulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93:442–8.
33. *Eliakim R, Suissa A, Yassin K,* et al. Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerised tomography in patients with suspected Crohn's disease – final report. *Dig Liver Dis.* 2004; 36:519–22.
34. *Ewe K, Herfarth C, Malchow H,* et al. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion.* 1989; 42:224–32.
35. *Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT,* et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2003; 124:917–24.
36. *Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS,* et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001; 121:255–60.
37. *Fazio VW, Marchetti F, Church M,* et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 1996; 224:563–71; discussion 71–3.
38. *Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ,* et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342:1627–32.
39. *Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN,* et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995; 332:292–7.
40. *Felder JB, Adler DJ, Korelitz BI.* The safety of corticosteroid therapy in Crohn's disease with an abdominal mass. *Am J Gastroenterol.* 1991; 86:1450–5.
41. *Fellermann K, Ludwig D, Stahl M,* et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol.* 1998; 93:1860–6.
42. *Ferguson A, Campieri M, Doe W,* et al. Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease – results of a 12-month study. Global Budesonide Study Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12:175–83.
43. *Franchimont DP, Louis E, Croes F,* et al. Clinical pattern of corticosteroid dependent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 10:821–5.
44. *Freeman HJ.* Long-term clinical behavior of jejunoileal involvement in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19:575–8.
45. *Gardiner KR, Dasari BV.* Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am.* 2007; 87:587–610.
46. *Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J,* et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000; 6:8–15.



47. *Geboes K, Rutgeerts R, Opdenakker G, et al.* Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21:1741–54.
48. *Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al.* Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study, Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology.* 1996; 110:45–51.
49. *Hall EJ, Brenner DJ.* Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol.* 2008; 81:362–78.
50. *Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002; 359:1541–9.
51. *Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al.* Post-operative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology.* 2004; 127:723–9.
52. *Hanauer SB, Sandborn WJ, Persson A, et al.* Budesonide as maintenance treatment in Crohn's disease: a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21:363–71.
53. *Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al.* Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The Classic-I Trial. *Gastroenterology.* 2006; 130:323–332.
54. *Hanauer SB, Stromberg U.* Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2:379–88.
55. *Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al.* Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2:542–53.
56. *Hassan C, Zullo A, de Francesco V, et al.* Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26:1457–64.
57. *Hogezand RA, Witte AM, Veenendaal RA, et al.* Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2001; 7:328–37.
58. *Isaacs KL, Sartor RB.* Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004; 33:335–45.
59. *Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG.* *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14:1432–42.
60. *Jakobovits J, Schuster MM.* Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol.* 1984; 79:533–40.
61. *Jess T, Winther KV, Munkholm P, et al.* Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19:287–93.
62. *Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, et al.* Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34 (3):306–17.
63. *Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al.* Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2005; 54:1121–5.
64. *Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, et al.* The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16:1509–17.
65. *Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345:1098–104.
66. *Kornbluth A, Marion JF, Salomon P, et al.* How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol.* 1995; 20:280–4.
67. *Lapidus A, Bernell O, Hellers G, et al.* Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology.* 1998; 114:1151–60.
68. *Lemann M, Mary JY, Colombel JF, et al.* A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology.* 2005; 128:1812–8.
69. *Lemann M, Mary JY, Duclos B, et al.* Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2006; 130:1054–61.
70. *Lemann M, Zenjari T, Bouhnik Y, et al.* Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:1730–4.
71. *Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR.* Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology.* 2000; 118:1018–24.
72. *Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al.* American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006; 130:935–94.
73. *Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ.* Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(2):465–83.
74. *Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al.* Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:91–6.
75. *Loberg R, Rutgeerts P, Malchow H, et al.* Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo-controlled one year study. *Gut.* 1996; 39:82–6.
76. *Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al.* Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology.* 2000; 118:264–73.
77. *Loftus EV.* Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004; 126:1504–17.
78. *Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ.* Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci.* 1994; 39:1193–6.
79. *Mahadevan U, Marion JF, Present DH.* Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18:1003–8.
80. *Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al.* European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984; 86:249–66.
81. *Markowitz J, Markowitz JE, Bousvaros A, et al.* Workshop report: prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41:145–51.
82. *McDonald J, Feagan B, Jewell D, et al.* Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18; (2):CD000297.
83. *McLeod RS.* Surgery for inflammatory bowel diseases. *Dig Dis.* 2003; 21:168–7.
84. *Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al.* Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology.* 1990; 98:811–8.
85. *Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al.* Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30:699–706.
86. *Nancey S, Blanvillain E, Parmentier B, et al.* Infliximab treatment does not induce organ-specific or nonorgan-specific autoantibodies other than antinuclear and anti-double-stranded DNA autoantibodies in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11:986–91.
87. *Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al.* A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:1443–50.
88. *Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, et al.* Association of 6-thioguanine nucleotide levels and

- inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006; 130:1047–53.
89. *Osterman MT, Lichtenstein GR*. Current and future anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenter*. 2007; 10:195–207.
  90. *Otley A, Steinhart AH*. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD000296.
  91. *Pearson DC, May GR, Fick G*, et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000067.
  92. *Podolsky DK*. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002; 347:417–29.
  93. *Prantera C, Lochs H, Campieri M*, et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:1117–25.
  94. *Present DH, Rutgeerts P, Targan S*, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:1398–405.
  95. *Regueiro MMD, Schraut WMDP, Baidoo LMD*, et al. Infliximab for prevention of Crohn's Disease (CD) recurrence after ileal resection. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (suppl.):412.
  96. *Roblin X, Serre-Debeauvais F, Phelip JM*, et al. 6-thioguanine monitoring in steroid-dependent patients with inflammatory bowel diseases receiving azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21:829–39.
  97. *Rutgeerts P, Diamond RH, Bal a M* et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63:433–42.
  98. *Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR*, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 126:402–13.
  99. *Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G*, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990; 99:956.
  100. *Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K*, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995; 108:1617–21.
  101. *Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H*, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994; 331:842–5.
  102. *Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S*, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005; 128:856–61.
  103. *Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S*. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004; 126:1593–610.
  104. *Rutgeerts P*. An historical overview of the treatment of Crohn's disease: why do we need biological therapies? *Rev Gastroenterol Disord*. 2004; 4 (suppl. 3): S3–9.
  105. *Rutgeerts P*. Review article: treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20 (suppl. 4):106–10.
  106. *Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS*, et al. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. Philadelphia, Pa: Churchill-Livingstone; 2000.
  107. *Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG*, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003; 125:1508–30.
  108. *Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S*, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:228–38.
  109. *Sandborn WJ, Feagan BG*. The efficacy of azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease remains uncertain. *Gastroenterology*. 2004; 127:990–3.
  110. *Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P*, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007; 56:1232–9.
  111. *Sandborn WJ, Loberg R, Feagan BG*, et al. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:1780–7.
  112. *Sandborn WJ, Rogler G*. The keys to IBD 2010: Treatment, diagnosis and pathophysiology. *Peprint of Digestive Disease*. 2010; 28 (3).
  113. *Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R*, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146:829–38.
  114. *Sandborn WJ, Sutherland L, Pearson D*, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000545.
  115. *Sandborn WJ, Rutgeerts PM, Reinisch WM*, et al. Sonic: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (suppl.):436.
  116. *Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN*, et al. Infliximab maintenance therapy for istulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:876–85.
  117. *Sands BE*. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004; 126:1518–32.
  118. *Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC*, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:239–50.
  119. *Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN*, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; 129:807–18.
  120. *Schroder O, Blumenstein I, Schulte-Bockholt A*, et al. Combining infliximab and methotrexate in istulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19:295–301.
  121. *Selby W, Pavli P, Crotty B*, et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2007; 132:2313–9.
  122. *Shafraan I, Johnson LK*. An open-label evaluation of rifaximin in the treatment of active Crohn's disease. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21:1165–9.
  123. *Siegel CA, Hur C, Korzenik JR*, et al. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:1017–24.
  124. *Silverstein MD, Lofus EV, Sandborn WJ*, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*. 1999; 117(1):49–57.
  125. *Simms L, Steinhart AH*. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD002913.
  126. *Smedby KE, Baecklund E, Askling J*. Malignant lymphomas in auto-immunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:2069–77.
  127. *Spada C, Riccioni ME, Costamagna G*. Patients with known small bowel stricture or with symptoms of small bowel obstruction secondary to Crohn's disease should not perform video capsule endoscopy without being previously tested for small bowel patency. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:1542–3.
  128. *Spada C, Shah SK, Riccioni ME*, et al. Video capsule endoscopy in patients with known or suspected small bowel stricture previously tested with the dissolving patency capsule. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41:576–82.
  129. *Stange EF, Travis SP, Vermeire S*, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and manage-

- ment of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006; 55 (suppl. 1):11–15.
130. *Summers RW, Switz DM, Sessions JT*, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979; 77:847–69.
  131. *Swan NC, Geoghegan JG, O'Donoghue DP*, et al. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41:1511–5.
  132. *Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ*, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease, Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337:1029–35.
  133. *Te HS, Schiano TD, Kuan SF*, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:3150–6.
  134. *Thirlby RC, Land JC, Fenster LF*, et al. Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Arch Surg*. 1998; 133:826–32.
  135. *Thomsen OO, Cortot A, Jewell D*, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339:370–4.
  136. *Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG*, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2006; 20:1036–445.
  137. *Travis SP, Stange EF, Lemann M*, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006; 55 (suppl. 1):16–35.
  138. *Tremaine WJ*. Gastrointestinal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis*. 2003; 9:127–8.
  139. *Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P*. Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22:370–6.
  140. *Vandeputte L, Haens G, Baert F*, et al. Methotrexate in refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1999; 5:11–5.
  141. *Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T*, et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2004; 39:441–8.
  142. *Zachos M, Tondeur M, Griiths AM*. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD000542.

## Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Т.Г. Завикторина — **Клиническое значение гастроэзофагеального и фаринголарингеального рефлюксов при патологии пищевода и гортани у детей.**

T.G. Zaviktorina - **Clinical value of gastroesophageal and pharyngolaryngeal refluxes at esophagus and larynx diseases in pediatrics**  
(The theses for MD degree)

**Цель исследования** — изучить значимость клинико-инструментальных методов исследования в диагностике *рефлюксной болезни* (РБ) у детей в гастроэнтерологической и отоларингологической практике.

Проведено клиническое и инструментальное обследование 99 детей в возрасте от 5 до 16 лет ( $12,0 \pm 2,6$  года) — 62 мальчика и 37 девочек с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ), хроническими заболеваниями гортани или сочетанием этих нозологий.

Гастроэнтерологическую группу составили 39 детей с признаками ГЭРБ по данным физикального, эндоскопического, рентгенологического и рН-метрического исследования. Критерием включения в отоларингологическую группу являлось наличие хронических заболеваний гортани в сочетании с косвенными эндоскопическими признаками *фаринголарингеального рефлюкса* (ФЛР). В нее вошли 60 детей из отоларингологического отделения с *рецидивирующим респираторным патилломатозом* (РРП,  $n=28$ ), *приобретенным рубцовым стенозом гортани* (РСГ,  $n=12$ ), *дисфонией* (ДФ,  $n=10$ ) и *узелками голосовых складок* (УГС,  $n=10$ ). Из 28 детей с РРП в 10 случаях отмечалось осложнение в виде РСГ.

Для оценки состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также моторных нарушений в области желудочно-пищеводного перехода проводилась *фиброгастро-дуоденоскопия* (ФГДС), в ходе которой признаки ГЭРБ оценивались с использованием системы G. Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского. Рентгеноконтрастное исследование пищевода позволило диагностировать *гастроэзофагеальные рефлюксы* (ГЭР) различной степени выраженности.

Специальные методы исследования включали суточное многоканальное рН-мониторирование и фибриноларингоскопию.

В качестве критерия ФЛР использовались данные G.N. Postma (2000), т. е. наличие за сутки 3 и более эпизодов заброса желудочного содержимого с  $pH < 4,0$  в гортаноглотку.

Суточное рН-мониторирование выполнялось повторно 24 детям в сроки от 4 до 20 мес.

Всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование гортани и глотки с помощью фибриноларингоскопа «Pentax FNL-7RP3». В отоларингологической группе это исследование было основным в постановке диагноза хронической патологии гортани. В ходе исследования определялись также эндоскопические признаки ФЛР: гиперемия и отек слизистой оболочки черпаловидных хрящей и межчерпаловидной области, гиперемия задних отделов голосовых складок, воспалительные валики в подскладковом отделе, пахидермия.

Лечебные мероприятия назначались с учетом существующих рекомендаций (В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова, 2007) и зависели от варианта РБ, наличия эзофагита и хронической патологии гортани.

При сочетании ГЭР и ФЛР продолжительность курса лечения составляла 4 нед независимо от результатов ФГДС. В случае выраженных кислотных значений в пищеводе к терапии подключались *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), которые пациентами с хронической патологией гортани принимались на протяжении 12 нед. При изолированном ФЛР назначались антациды сроком на 4 нед, а больным старше 14 лет — ИПП также в течение 4 нед.

Дети с хронической патологией гортани получали лечение по основному заболеванию. В груп-

пе пациентов с рецидивирующим респираторным папилломатозом хирургическое вмешательство по устранению папиллом комбинировалось с проведением различных видов противорецидивной терапии. У детей с рубцовым стенозом гортани и шейного отдела трахеи выполнялись реконструктивные ларинготрахеальные операции или проводилось противовоспалительное лечение как этап подготовки к хирургическому вмешательству. Детям с ДФ и УГС проводилось фонопедическое и физиотерапевтическое лечение.

По мнению автора, рефлюксная болезнь у детей является единым патологическим состоянием с различными уровнями заброса желудочно-кишечного содержимого, вариабельными кислотно-щелочными и топоческими характеристиками. При доминирующем варианте РБ отмечается выраженное нарастание кислотных или кислотно-щелочных показателей в пищеводе, приводящее к низким значениям рН в гортаноглотке.

Частным вариантом РБ является ФЛР, когда в условиях умеренного учащения щелочных эпизодов в пищеводе регистрируется изолированное повышение кислотных значений в гортаноглотке. Для изолированного ГЭР наиболее типично нарастание щелочных характеристик.

Среди хронических патологических состояний пищевода основные позиции занимает ГЭРБ независимо от кислотно-щелочных характеристик и в сочетании с катаральным эзофагитом.

Совокупная группа детей с хроническими заболеваниями гортани отличается повышенной

частотой изолированных и сочетанных фаринголарингеальных рефлюксов, а также более высокими кислотными значениями в пищеводе и гортаноглотке.

Нозологические различия при ЛОР-патологии заключаются в более частой встречаемости смешанного варианта ГЭР и высокой кислотности в гортаноглотке у детей с рубцовым стенозом гортани, а также в превалировании изолированного ФЛР с меньшими изменениями рН в гортаноглотке в случае рецидивирующего респираторного папилломатоза. Осложнения рецидивирующего респираторного папилломатоза в виде развития рубцового стеноза гортани характеризуются более высокими кислотными значениями в пищеводе и гортаноглотке по сравнению с исходным статусом.

Наличие тяжелой патологии гортани (рецидивирующий респираторный папилломатоз и рубцовый стеноз) отягощают течение РБ и снижают эффективность проводимых антирефлюксных мероприятий.

Диссертация *на соискание ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава».

**Научные руководители:** доктор медицинских наук, профессор **В.И. Кириллов**, доктор медицинских наук **Ю.Л. Солдатский**.

**Дата защиты:** 15.06.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

## Е.Б. Ярошенко — Сравнительная клиническая характеристика цирроза печени различной этиологии.

### Ye.B. Yaroshenko — Comparative clinical characteristic of liver cirrhosis of various etiology

(The theses for MD degree)

**Цель работы** — выяснить этиологическую структуру цирроза печени (ЦП) для улучшения его диагностики и профилактики осложнений.

Проведен анализ этиологических факторов, особенностей клинического течения и выживаемости больных ЦП различной этиологии в специализированном гепатологическом стационаре на большой репрезентативной выборке (1334 больных).

По результатам проведенного исследования, основными этиологическими факторами ЦП являются вирусы гепатита (28%), алкоголь (27%) и их сочетание (15%), реже — аутоиммунные и холестатические заболевания (14%). Среди больных ЦП, инфицированных вирусами гепатита, наиболее часто выявлялся вирус гепатита С (55%), реже — вирус гепатита В (32%) и микст-инфекция двумя или тремя вирусами (13%).

В возрасте до 40 лет преобладает аутоиммунная, холестатическая, а также смешанная (вирусы гепатита и алкоголь) этиология ЦП. В более старшем возрасте чаще наблюдается ЦП в результате токсического и лекарственного воздействия. ЦП в исходе аутоиммунных и холестатических заболеваний характеризуется выраженными признаками холестаза (кожный зуд в 50% случаев, повышение уровня билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы). При алкогольном ЦП чаще обнаруживаются малые печеночные признаки (пальмарная эритема — 52%, телеангиэктазии — 68%), при вирусном ЦП более выражены цитопения (лейкопения, реже — анемия) и печеночная недостаточность (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия).

У 35% больных ЦП регистрируются внепеченочные проявления, в первую очередь кожный васкулит (25%), суставной синдром (как правило, артралгии, реже артриты — 28%), поражение почек (16%) и периферической нервной системы в виде множественных мононевритов и полинейро-

патии (18%). Наиболее часто внепеченочные поражения отмечаются при ЦП вирусной этиологии (в исходе HCV-инфекции), особенно у больных со смешанной криоглобулинемией.

В результате консервативного лечения годичная выживаемость больных составила 72% (при ЦП классов В и С по Чайлду—Пью 79,5% и 38,2% соответственно), четырехлетняя — 52,1%; после трансплантации печени однолетняя выживаемость достигала 82,5% (при ЦП классов В и С — 94,4% и 76,6% соответственно), четырехлетняя — 81,5%. Основными причинами смерти больных ЦП были печеночная кома (45%) и кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и кардии (34%). Ведущей причиной смерти после трансплантации печени являлись инфекционные осложнения — сепсис и пневмония (60%), которые обычно развивались в раннем посттрансплантационном периоде.

Гепатоцеллюлярная карцинома была выявлена у 3,8% больных ЦП, причем все пациенты имели вирусную этиологию цирроза (в 45% случаев — HBV+HDV, в 33% — HCV). С наибольшей частотой (17%) гепатоцеллюлярная карцинома встречается у больных ЦП в исходе HBV+HDV ( $n=24$ ), в то время как в других группах ее частота не превысила 6%.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**Научный руководитель:** академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Н.А. Мухин**.

**Дата защиты:** 21.06.2010 на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**О.Г. Степанов — Дизрегуляторные нарушения в патогенезе синдрома раздраженного кишечника у детей.****O.G. Stepanov — Regulatory disorders in pathogenesis of irritable bowel syndrome in children.***(The theses for PhD degree)*

**Цель работы** — анализ различных уровней нарушения регуляции функции желудочно-кишечного тракта при *синдроме раздраженного кишечника* (СРК) как основы для клинического обоснования дизрегуляторной модели патогенеза заболевания, определяющей направления совершенствования диагностики и лечения данной патологии у детей.

Всего обследовано 287 детей с диагнозом СРК (возраст от 5 до 17 лет, мальчиков — 144, девочек — 143) и 40 здоровых детей, составивших группу контроля. Все обследуемые были разделены на 3 группы: СРК с преобладанием запоров (111), с преобладанием диареи (77), с преобладанием болей в животе и метеоризма (59).

По результатам исследования, балльная оценка выраженности симптомов СРК позволяет объективизировать тяжесть клинической манифестации кишечной дисфункции, выявить клинические особенности течения заболевания.

Прогностическое значение для развития СРК у детей имеет наличие в анамнезе перинатальных поражений нервной системы, обнаруженных в 78,1% случаев, а также проявлений пищевой аллергии в раннем детстве, выявленных в 48,1%.

При СРК у детей установлены объективные признаки дизрегуляции вегетативной нервной системы, проявляющиеся превалированием парасимпатикотонии в состоянии покоя с параллельным снижением ответа симпатического отдела при функциональных нагрузках, требующих срочной адаптации организма. Выявленные нарушения вегетативной реактивности при СРК у детей зависят от клинического варианта и тяжести течения заболевания, а также от наличия повреждений центральной нервной системы в перинатальном анамнезе.

При оценке уровня гормонов оси гипофиз—надпочечник, обеспечивающих сохранение гомеостаза организма в меняющихся условиях среды, у детей с СРК в сопоставлении со здоровыми обнаружены достоверное повышение содержания *адренокортикотропного гормона* (АКТГ) в слюне при всех клинических формах заболевания и снижение концентрации кортизола при болевой форме.

При СРК выявлены изменения специфической реактивности организма, на что указывают рост содержания IgE и IgG, а также дисбаланс комплемент-, цитокин-, нитроксидазрегуляции на уровне мукозального звена иммунитета, влияющих на формирование типа иммунного ответа, в виде достоверного снижения активности компонентов комплемента C1, C2, C3, C5, падение уровня TNF- $\alpha$  и лактоферрина на фоне роста

количества конечных стабильных метаболитов оксида азота NO<sub>2</sub> и NO<sub>x</sub>.

В развитии дизрегуляторных проявлений при СРК играет роль нарушение химического элементного гомеостаза организма. Элементный состав волос у больных детей отличается от региональных норм содержания в тканях эссенциальных и токсичных элементов более низкими значениями 11 показателей и достоверно более высокими значениями P, W, As и Se. Дисбаланс элементов зависит от клинической формы заболевания и меняется при нарастании тяжести клинических проявлений.

Ликвидация нарушений элементного баланса с помощью препаратов, обладающих ионообменными свойствами (Литовит), и препаратов, содержащих лечебные дозы Ca и Mg, является важным дополнением к стандартной терапии СРК у детей. Получен достоверно выраженный клинический эффект в виде уменьшения частоты болевой синдрома в сопоставлении с группой сравнения.

Изменения функции регуляторных систем в пределах нейро-эндокринно-иммунного комплекса являются взаимосвязанными и определяющими особенности клинического течения СРК у детей, о чем свидетельствуют результаты корреляционного анализа, устанавливающие достоверные взаимосвязи между ними, а также между тяжестью клинических проявлений СРК и характером эндокринных, иммунных и вегетативных регуляторных нарушений.

С помощью многофакторного анализа при СРК выявлены ведущие компоненты дизрегуляции на уровне нейро-эндокринно-иммунного комплекса, отсутствующие у здоровых детей. При этом первый компонент включает вегетативные нарушения, снижение концентрации TNF- $\alpha$  и лактоферрина (30%), второй — повышение уровня АКТГ и снижение вегетативного обеспечения (27%).

СРК у детей является дисфункциональным расстройством, основу патогенеза которого составляют разноуровневые дизрегуляторные нарушения единого нейро-эндокринно-иммунного комплекса.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена в ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава».

**Научные консультанты:** доктор медицинских наук, профессор **Я.И. Жаков**, доктор медицинских наук, профессор **С.Н. Теплова**.

**Дата защиты:** 23.12.2009 на заседании диссертационного совета Д 208.102.02 при ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава».

## Перечень статей, опубликованных в 2012 г.

### Лекции и обзоры

- Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н.* – Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта ..... 2,4
- К 90-летию со дня рождения Я.С. Циммермана ..... 4,4
- Лемешко З.А., Соколов Н.О.* – Современная лучевая диагностика в гастроэнтерологии (По материалам 17-й Российской гастроэнтерологической недели) ..... 1,14
- Лядов В.К., Буланова Е.А., Серяков А.П.* – Саркопения как ведущий компонент синдрома раковой кахексии ..... 1,4
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н.* – Заболевания поджелудочной железы (Обзор материалов 17-й Российской гастроэнтерологической недели, 10–12 октября 2011 г., Москва) ..... 3,13
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н.* – Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (Обзор материалов 17-й Российской гастроэнтерологической недели, 10–12 октября 2011 г., Москва) ..... 4,17
- Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А.* – Заболевания билиарного тракта (Обзор материалов 17-й Российской гастроэнтерологической недели, 10–12 октября 2011 г., Москва) ..... 3,7
- Маев И.В., Юрнев Г.Л., Бусарова Г.А.* – Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (Обзор материалов 17-й Российской гастроэнтерологической недели, 10–12 октября 2011 г., Москва) ..... 5,13
- Самсонов А.А.* – Продолжая традиции кафедральной научной школы (К 40-летию кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ) ..... 3,4
- Циммерман Я.С.* – Колоректальный рак: современное состояние проблемы ..... 4,5
- Шептулин А.А.* – Пруклопид в лечении хронических запоров функциональной природы ..... 1,9

- Шептулин А.А.* – Современные возможности применения домперидона при лечении гастроэнтерологических заболеваний ..... 6,4
- Ших Е.В., Сычев Д.А.* – Безопасность пантопразола с позиций лекарственного взаимодействия ..... 5,4

### Оригинальные исследования

- Алексеечкина О.А., Дубров Э.Я., Владимирова Е.С., Пинчук Т.П., Титова Г.П.* – Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных ..... 2,29
- Ботвиньев О.К., Еремеева А.В.* – Сравнительная характеристика фено-генотипических признаков у новорожденных с атрезией двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки ..... 3,20
- Великолуг К.А., Сизова Ж.М., Баранская Е.К.* – Роль эндоскопических исследований в экспертно-реабилитационной диагностике больных и инвалидов с оперированным желудком ..... 1,31
- Джахая Н.Л., Трухманов А.С., Коньков М.Ю., Склянская О.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т.* – Возможности 24-часового мониторинга рН в пищеводе в диагностике и контроле эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ..... 1,23
- Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И.* – Причинно-следственная связь между депрессией и синдромом ночной еды как предиктором абдоминального ожирения ..... 1,19
- Лядов В.К., Егиев В.Н., Серяков А.П., Кучерук О.В., Дарда Е.С., Негардинов А.З.* – Саркопения и распределение жировой ткани у пациентов с колоректальным раком ..... 3,33
- Мастыкова Е.К., Конорев М.Р., Матвеев М.Е.* – Прогноз развития эрозий при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ..... 6,9
- Осадчук М.А., Золотовицкая А.М., Киреева Н.В., Николенко С.Н., Кветной И.М.* – Клинико-эндоскопические и морфофункциональные показатели в оценке



- развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в различных возрастных группах ..... 5,30
- Погромов А.П., Дюкова Г.М., Леонова М.Л.* — Психовегетативные аспекты функциональной желудочной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, эффективность терапии дулоксетином ..... 3,26
- Полужктова Е.А., Кучумова С.Ю., Ивашкин В.Т.* — Применение комбинированного препарата альверина цитрата и симетикона в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника ..... 4,38
- Попова И.Р.* — Распространенность заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением (По данным поликлинического отделения многопрофильной клиники) ..... 5,24
- Сафонова М.В., Козлова И.В., Овсянникова В.В., Кветной И.М.* — Патология толстой кишки при циррозах печени ..... 4,32
- Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т.* — Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции ..... 2,14
- Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амельчугова О.С., Каспаров Э.В., Родина Д.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Тонких Ю.Л.* — Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярск старше 45 лет ..... 4,27
- Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А., Михалев А.И., Юдин О.И., Бабкова И.В., Сторожук Г.Н., Маят Е.К., Чернякевич П.Л.* — Эффективность пантопразола при парентеральном введении у больных с острыми язвенными гастродуоденальными кровотечениями с высоким риском рецидива ..... 2,22
- Гепатология**
- Бацких С.Н.* — Два пути к одной цели: новые стратегии противовирусной терапии хронического гепатита С ..... 6,22
- Белавина И.А., Дуданова О.П.* — Роль альфа-фетопротейна в комплексной диагностике прогрессирующего течения хронических гепатитов В и С ..... 3,57
- Богомолов П.О., Коблов С.В., Буеверов А.О., Мацевич М.В., Кузьмина О.С., Барсукова Н.А., Дубинина Н.В.* — Пегилированный интерферон  $\alpha 2a$  в лечении хронического гепатита С ..... 5,64
- Галимова С.Ф.* — Лекарственные поражения печени (Часть 1-я) ..... 3,38
- Гарбузенко Д.В.* — Методы прогнозирования риска и мониторинг эффективности терапии кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у больных циррозом печени ..... 2,36
- Дуданова О.П., Правдолюбова И.А.* — Экспрессия HBeAg при хроническом HBeAg-негативном гепатите: связь с клинико-гистологической активностью и HBeAg-статусом ..... 2,53
- Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* — Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени ..... 5,56
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Богомолов П.О., Никитин И.Г., Буеверов А.О., Лапшин А.В.* — Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования ОРИОН: оценка эффективности отечественных препаратов Альтевир и Фосфоглив в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С ..... 6,27
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Люсина Е.О.* — Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С ..... 1,36
- Игнатова Т.М.* — Теллапревир в лечении больных хроническим гепатитом С: вопросы безопасности ..... 4,47
- Коньшева А.А., Сагинова Е.А., Моисеев С.В., Краснова Т.Н., Абдурахманов Д.Т.* — Диастолическая дисфункция миокарда и изменение интервала Q–T при хроническом гепатите С ..... 6,38
- Куркина И.А., Волкова О.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* — Геморрагический синдром при циррозе печени .. 6,14
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А.* — Заболевания печени (Обзор материалов 17-й Российской гастроэнтерологической недели, 10–12 октября 2011 г., Москва) ..... 3,49
- Мельниченко Г.А., Елисеева А.Ю., Маевская М.В.* — Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа ..... 2,45
- Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Громова Н.И., Фёдоров И.Г., Гордейчук И.В., Княженцева А.К., Зверкова Е.А., Михайлов М.И.* — Проблемы скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В ..... 4,58
- Федосьина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* — Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени ..... 5,46
- Широкова Е.Н., Ивашкин К.В., Ивашкин В.Т.* — Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении ..... 5,37
- Шульпекова Ю.О.* — Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени ..... 1,45

**Новости колопроктологии**

- Ачкасов С.И., Москалёв А.И., Трубачёва Ю.Л., Филон А.Ф.* – Эффективность рифаксимина в лечении хронического рецидивирующего дивертикулита ..... 2,71
- Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Харитонов А.Г.* – Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита как показание к проведению антицитокиновой терапии ..... 3,63
- Егоркин М.А.* – Гангрена Фурнье и анаэробный парапроктит – разные клинические формы одного патологического процесса? ..... 4,66
- Кузьминов А.М., Минбаев Ш.Т., Королик В.Ю., Орлова Л.П., Фоменко О.Ю., Полякова Н.А., Сафоян А.А., Хермез С.М.* – Лечение экстрафинктерных свищей прямой кишки с применением биопластического материала ..... 5,76
- Невольских А.А., Березовская Т.П., Горбань Н.А., Кондрашова Л.М., Титова Л.Н.* – Рак прямой кишки с выраженным дистальным распространением ... 5,69
- Халиф И.Л., Кашиников В.Н., Гусев А.В., Головенко О.В., Болихов К.В., Капуллер Л.Л., Кузнецов А.Н., Васильченко А.В.* – Особенности возникновения и течения рака толстой кишки на фоне язвенного колита ..... 1,57
- Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А., Башанкаев Б.Н., Самофалова О.Ю.* – Скелетизация нижней брыжеечной артерии с парааортальной лимфаденоэктомией в лечении рака левой половины ободочной кишки ..... 2,60
- Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А., Цугуля П.Б.* – Всегда ли формирование аппаратного анастомоза при передней резекции гарантирует восстановление непрерывности кишечника? ..... 4,73
- Чеканов М.Н., Чеканов А.М., Вернер И.Г.* – Лигирование свищей прямой кишки в межфинктерном слое: первые результаты ..... 4,81
- Чиссов В.И., Сергеева Н.С., Зенкина Е.В., Маршутина Н.В.* – Эволюция копро-тестов в активном выявлении колоректального рака ... 6,44
- Шельгин Ю.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Капуллер Л.Л., Сухих Г.Т.* – Семейный аденоматоз толстой кишки: хирургическое лечение с применением клеточной трансплантации ..... 6,53

**Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов**

- Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В., Федоров Е.Д.* – Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения ..... 1,71

- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.* – Эрадикационная терапия больных с инфекцией *H. pylori* при приеме нестероидных противовоспалительных средств ..... 6,59
- Охлобыстин А.В.* – Боль при панкреатите: проблема и пути решения ..... 1,64
- Шептулин А.А.* – Инфекция *Helicobacter pylori* и рак желудка: современное состояние проблемы ..... 2,77
- Шульпекова Ю.О.* – Пробиотики и продукты функционального питания ..... 3,70

**Обмен опытом**

- Калганов И.Д., Жученко А.П., Зароднюк И.В., Маркова Е.В.* – Неврилеммома тонкой кишки (Клиническое наблюдение) ..... 2,83
- Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивякова О.Н.* – Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом ..... 1,82
- Федулова Э.Н., Потехин П.П., Шумилова О.В., Широкова Н.Ю., Федорова О.В., Тутина О.А., Медянцева Г.В., Богомолов А.Р.* – Использование морфологических критериев для определения тактики ведения ребенка с язвенным колитом ... 4,84

**Методические рекомендации**

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З., Новожилов Н.В.* – Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии (проект) ..... 3,80
- Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект) ..... 6,66
- Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых ..... 1,87

**Информация**

- Шептулин А.А.* – XIV сессия Немецкой национальной школы гастроэнтерологов ..... 5,83
- Шептулин А.А., Евсютина Ю.В.* – Обсуждение проблемы инфекции *Helicobacter pylori* в докладах 19-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии ..... 5,88
- Шифрин О.С.* – Впечатления о 28-й Турецкой гастро неделе ..... 2,87
- Резюме диссертаций: информация из ВАК России ... 1,90; 2,91; 4,90; 6,83
- Перечень статей, опубликованных в 2012 г. .... 6,87
- Список авторов ..... 6,90
- Правила для авторов ..... 1,92; 2,92; 6,92

## Список авторов

- Абдурахманов Д.Т. .... 6,38  
 Алексеечкина О.А. .... 2,29  
 Амельчугова О.С. .... 4,27  
 Андреев Д.Н. .... 4,17  
 Андреев Н.Г. .... 4,17  
 Ачкасов С.И. .... 2,71
- Бабкова И.В. .... 2,22  
 Барановский А.Ю. .... 3,63  
 Баранская Е.К. .... 1,31,71  
 Баринов Э.Ф. .... 2,4  
 Барсукова Н.А. .... 5,64  
 Бацких С.Н. .... 6,22  
 Башанкаев Б.Н. .... 2,60  
 Белавина И.А. .... 3,57  
 Березовская Т.П. .... 5,69  
 Богомолов А.Р. .... 4,84  
 Богомолов П.О. .... 5,64; 6,27  
 Болихов К.В. .... 1,57  
 Ботвиньев О.К. .... 3,20  
 Буеверов А.О. .... 5,64; 6,27  
 Буланова Е.А. .... 1,4  
 Бусарова Г.А. .... 5,13  
 Буторин Н.Н. .... 4,27
- Васильченко А.В. .... 1,57  
 Васютин А.В. .... 4,27  
 Великолуг К.А. .... 1,31  
 Вернер И.Г. .... 4,81  
 Владимирова Е.С. .... 2,29  
 Волкова Н.И. .... 1,19  
 Волкова О.С. .... 6,14  
 Вышегородцев Д.В. .... 6,53
- Галимова С.Ф. .... 3,38  
 Гарбузенко Д.В. .... 2,36  
 Головенко О.В. .... 1,57  
 Горбань Н.А. .... 5,69  
 Гордейчук И.В. .... 4,58  
 Громова Н.И. .... 4,58  
 Гусев А.В. .... 1,57
- Дарда Е.С. .... 3,33  
 Джахая Н.Л. .... 1,23; 2,14  
 Джериева И.С. .... 1,19  
 Дубинина Н.В. .... 5,64  
 Дубров Э.Я. .... 2,29  
 Дуданова О.П. .... 2,53; 3,57  
 Дюкова Г.М. .... 3,26  
 Евсютина Ю.В. .... 5,88
- Егиев В.Н. .... 3,33  
 Егоркин М.А. .... 4,66  
 Елисеева А.Ю. .... 2,45  
 Еремеева А.В. .... 3,20
- Жаркова М.С. .... 5,56  
 Жученко А.П. .... 2,83
- Зароднюк И.В. .... 2,83  
 Зверкова Е.А. .... 4,58  
 Зенкина Е.В. .... 6,44  
 Золотовицкая А.М. .... 5,30
- Иванова Е.В. .... 1,71  
 Ивашкин В.Т. ... 1,23,36,45,71;  
 2,14; 3,80; 4,38;  
 5,37,46,56;  
 6,14,27,59
- Ивашкин К.В. .... 5,37  
 Игнатова Т.М. .... 4,47  
 Ильченко Л.Ю. .... 4,58
- Казюлин А.Н. .... 3,13,49  
 Кайбышева В.О. .... 1,71  
 Калганов И.Д. .... 2,83  
 Капуллер Л.Л. .... 1,57; 6,53  
 Картавенко И.М. .... 3,80  
 Каспаров Э.В. .... 4,27  
 Кашников В.Н. .... 1,57  
 Кветной И.М. .... 4,32; 5,30  
 Киприанис В.А. .... 3,80  
 Киреева Н.В. .... 5,30  
 Княженцева А.К. .... 4,58  
 Коблов С.В. .... 5,64  
 Козлова И.В. .... 4,32  
 Кондрашина Э.А. .... 3,63  
 Кондрашова Л.М. .... 5,69  
 Конорев М.Р. .... 6,9  
 Коньшева А.А. .... 6,38  
 Коньков М.Ю. .... 1,23  
 Королик В.Ю. .... 5,76  
 Кравченко А.Ю. .... 2,60; 4,73  
 Краснова Т.Н. .... 6,38  
 Кузнецов А.Н. .... 1,57  
 Кузьмина О.С. .... 5,64  
 Кузьминов А.М. .... 5,76; 6,53  
 Куркина И.А. .... 6,14  
 Кучерук О.В. .... 3,33  
 Кучерявый Ю.А. .... 3,7,13,49  
 Кучумова С.Ю. .... 4,38
- Лапина Т.Л. .... 3,80; 6,59  
 Лапшин А.В. .... 6,27  
 Лемешко З.А. .... 1,14  
 Леонова М.Л. .... 3,26  
 Люсина Е.О. .... 1,36  
 Лядов В.К. .... 1,4; 3,33
- Маев И.В. .... 3,7,13,49;  
 4,17; 5,13
- Маевская Е.А. .... 3,49  
 Маевская М.В. ... 1,36,45; 2,45;  
 5,46,56; 6,14,27
- Маркова Е.В. .... 2,83  
 Маршутина Н.В. .... 6,44  
 Мاستыкова Е.К. .... 6,9  
 Матвеев М.Е. .... 6,9  
 Мациевич М.В. .... 5,64  
 Маят Е.К. .... 2,22  
 Медянцева Г.В. .... 4,84  
 Мельниченко Г.А. .... 2,45  
 Минбаев Ш.Т. .... 5,76  
 Михайлов М.И. .... 4,58  
 Михалев А.И. .... 2,22  
 Моисеев С.В. .... 6,38  
 Морозов И.А. .... 4,58  
 Морозова М.А. .... 1,36  
 Москалёв А.И. .... 2,71
- Нарышкина С.В. .... 1,82  
 Невольских А.А. .... 5,69  
 Негардинов А.З. .... 3,33  
 Никитин И.Г. .... 6,27  
 Николенко С.Н. .... 5,30  
 Новожилов Н.В. .... 3,80
- Овсянникова В.В. .... 4,32  
 Орлова Л.П. .... 5,76  
 Осадчук М.А. .... 5,30  
 Охлобыстин А.В. .... 1,64  
 Охлобыстина О.З. .... 3,80
- Пинчук Т.П. .... 2,29  
 Погромов А.П. .... 3,26  
 Полуэктова Е.А. .... 4,38  
 Полякова Н.А. .... 5,76  
 Попова И.Р. .... 5,24  
 Потехин П.П. .... 4,84  
 Правдолюбова И.А. .... 2,53
- Рапопорт С.И. .... 1,19

Родина Д.В. ....	4,27	Тонких Ю.Л. ....	4,27	Чеканов А.М. ....	4,81
Сагинова Е.А. ....	6,38	Третьякова О.В. ....	4,27	Чеканов М.Н. ....	4,81
Самофалова О.Ю. ....	2,60	Трубачёва Ю.Л. ....	2,71	Чернякевич П.Л. ....	2,22
Самсонов А.А. ....	3,4	Трухманов А.С. ....	1,23; 2,14	Чернякевич С.А. ....	2,22
Самсонов А.А. ....	4,17	Тулина И.А. ....	2,60; 4,73	Чиссов В.И. ....	6,44
Сафонова М.В. ....	4,32	Тутина О.А. ....	4,84		
Сафоян А.А. ....	5,76	Федоров Е.Д. ....	1,71	Шаповальянц С.Г. ....	2,22
Свиридова А.В. ....	3,7	Фёдоров И.Г. ....	4,58	Шельгин Ю.А. ....	6,53
Сергеева Н.С. ....	6,44	Федорова О.В. ....	4,84	Шептулин А.А. ....	1,9,23; 2,77; 3,80; 5,83,88; 6,4
Серяков А.П. ....	1,4; 3,33	Федосьина Е.А. ....	5,46	Широкова Е.Н. ....	5,37
Сивякова О.Н. ....	1,82	Федулова Э.Н. ....	4,84	Широкова Н.Ю. ....	4,84
Сизова Ж.М. ....	1,31	Филон А.Ф. ....	2,71	Шифрин О.С. ....	2,87
Склянская О.А. ....	1,23	Фоменко О.Ю. ....	5,76	Ших Е.В. ....	5,4
Соколов Н.О. ....	1,14			Шульпекова Ю.О. ...	1,45; 3,70
Сторожук Г.Н. ....	2,22	Халиф И.Л. ....	1,57	Шумилова О.В. ....	4,84
Сторонова О.А. ....	2,14	Харитонов А.Г. ....	3,63		
Сулаева О.Н. ....	2,4	Хермез С.М. ....	5,76	Юдин О.И. ....	2,22
Сухих Г.Т. ....	6,53			Юренев Г.Л. ....	5,13
Сычев Д.А. ....	5,4	Царьков П.В. ....	2,60; 4,73		
		Циммерман Я.С. ....	4,5		
Танченко О.А. ....	1,82	Цугуля П.Б. ....	4,73		
Титова Г.П. ....	2,29	Цуканов В.В. ....	4,27		
Титова Л.Н. ....	5,69				

## Правила для авторов

Наиболее желательным способом подачи статьи для рассмотрения на предмет публикации в «**Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**» является «загрузка» через сайт журнала [www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru). Подача статей осуществляется через раздел «Подать статью» в личном кабинете (доступен для зарегистрированных и авторизованных пользователей). Редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или удостоверения. При «загрузке» материалов через сайт необходимо предоставить сканированный вариант данных документов.

3. В редакцию направляют:

а) текст статьи, набранный в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12 пт. Допустимый объем:

– оригинальные исследования – до 15 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы,  
– лекции и обзоры – до 20 страниц,  
– обмен опытом и описание клинических наблюдений, рецензии – до 6 страниц;

б) резюме (абстракт) на русском языке объемом не более 1/2 страницы;

в) сопроводительное письмо в отсканированном виде.

4. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять с выделенными разделами: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы» (IMRAD format – Introduction, Methods, Research [and] Discussion).

5. Резюме (абстракт) оригинального исследования должно быть представлено в виде разделов: «Цель исследования», «Материал и методы», «Результаты», «Выводы», «Ключевые слова» (3–10 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, обсуждаемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus. Резюме лекции и обзора литературы должно быть представлено в виде разделов: «Цель обзора», «Основные положения», «Заключение», «Ключевые слова». Резюме клинического случая должно содержать конкретные положения, отражающие суть статьи.

6. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения (в том числе и на английском языке).

7. **Обязательно указание сведений о всех авторах в тексте статьи и в поле «Авторы» в разделе «Подача статьи»:**

– фамилия, имя, отчество полностью, научная степень и ученое звание;

– название учреждения, в котором работает данный автор;

– контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты;

– данные автора, ответственного за переписку, должны быть представлены на русском и английском языках.

За правильность и своевременность информации об авторах статьи и названии учебных, лечебных и научных учреждений несут ответственность авторы статьи.

8. Для оперативной связи редакции с автором будет использован адрес электронной почты, указанный при регистрации на сайте автором, подающим статью.

9. Материал статьи должен быть тщательно выверен, без обширных исторических и литературных сведений.

10. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы, карты и др.) обязательно должны иметь подрисовочные подписи с указанием номеров рисунков, их названий и объяснением условных обозначений. При представлении микрофотографий должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

11. Таблицы должны быть компактными, иметь название, а головка (шапка) таблицы – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.

12. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).

13. Пристатейный библиографический список (представляют только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках) должен быть оформлен в соответствии с ГОСТ 7.1–84 «Библиографическое описание документа». Все источники должны быть пронумерованы и соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные материалы не принимаются. Объем библиографического списка не должен превышать 45 источников.

Цитируемые русскоязычные источники должны быть переведены на английский язык.

14. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

16. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

17. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Для подачи статьи необходимо зарегистрироваться или авторизоваться, если вы уже зарегистрированы, и перейти в раздел «Подать статью» в «Личном кабинете».

Если у вас возникли какие-либо вопросы, обращайтесь по адресу – [admin@gastro-j.ru](mailto:admin@gastro-j.ru)

Адрес редакции: 119146, Москва, а/я 31, ГАСТРО «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»; эл. почта [editorial@gastro-j.ru](mailto:editorial@gastro-j.ru)