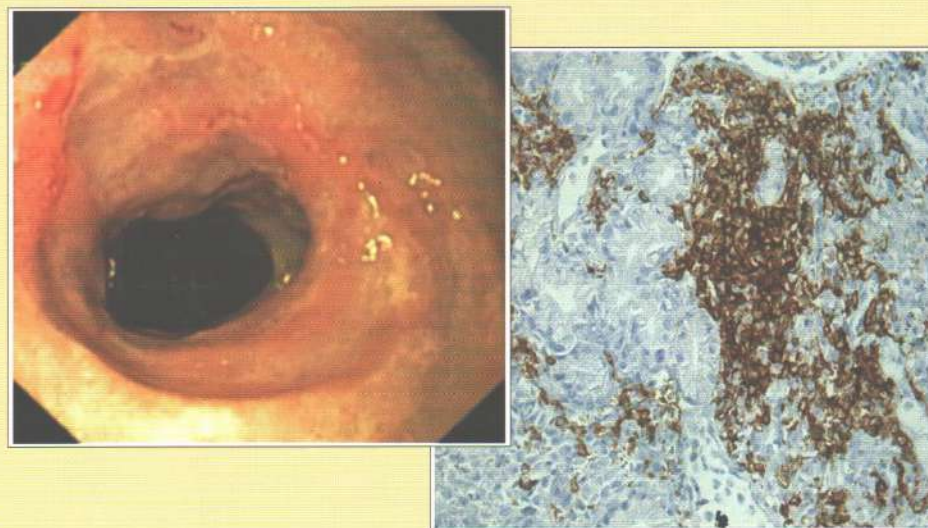




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



В-клеточная лимфома тощей кишки.
Пояснения на с. 66–74

№ 4

XXI
Том

2011

Лекции и обзоры

<i>В.О. Кайбышева, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин</i> Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы	4
<i>Г.Ф. Коротько</i> Рециркуляция ферментов пищеварительных желез.....	14

Оригинальные исследования

<i>Д.Б. Колесников, С.И. Рапопорт, Л.А. Вознесенская, М.И. Расулов</i> Роль депрессии в формировании симптомов функциональной диспепсии	22
<i>И.Б. Перфильев, В.В. Делекторская, Ю.П. Кувшинов, Б.К. Поддубный, Г.В. Унгиадзе, С.С. Пирогов, О.А. Малихова</i> Современные аспекты эндоскопической семиотики нейроэндокринных опухолей желудка	27

Гепатология

<i>К.Р. Дудина, О.О. Знойко, С.А. Шутько, Е.А. Климова, Л.Е. Кузина, Д.М. Брагинский, Н.П. Блохина, Н.Д. Ющук</i> Динамическое определение количественного содержания HBsAg в крови в сопоставлении с уровнем вирусной нагрузки у пациентов с хронической HBV-моноинфекцией.....	37
<i>Е.Н. Бессонова</i> Возможности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HCV-инфекции.....	43
<i>М.В. Маевская</i> Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования RHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С	52

Новости колопроктологии

<i>М.Ю. Агапов, Н.А. Таран, О.Г. Полушин, К.В. Стегний</i> Результаты эндоскопического лечения раннего рака толстой кишки	60
--	----

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

<i>Е.В. Иванова, Е.Д. Федоров, О.И. Юдин, М.Е. Тимофеев, П.Л. Чернякевич, Д.А. Кузнецов</i> Роль энтероскопии в диагностике опухолей и предопухолевых заболеваний тонкой кишки.....	66
--	----

Обмен опытом

<i>В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова</i> О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника.....	75
<i>Ю.О. Шутьпекова</i> Диета при болезнях кишечника: традиционные основы и новые открытия	82

Информация

Информация о заседании Экспертного совета по проблеме хронических запоров.....	90
Правила для авторов	92

The lectures and reviews

V.O. Kaybysheva, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin
 Gastroesophageal reflux disease, resistant to proton pump inhibitors 4

G.F. Korotko
 Recirculation of digestive enzymes 14

Original investigations

D.B. Kolesnikov, S.I. Rapoport, L.A. Voznesenskaya, M.I. Rasulov
 Role of depression in development of functional dyspepsia symptoms 22

I.B. Perfil'yev, V.V. Delektorskaya, Yu.P. Kuvshinov, B.K. Poddubny, G.V. Ungiadze, S.S. Pirogov, O.A. Malikhova
 State-of-the art of endoscopic semeiology of neuroendocrine tumors of the stomach 27

Gepatology

K.R. Dudina, O.O. Znoyko, S.A. Shutko, Ye.A. Klimova, L.Ye. Kuzina, D.M. Braginsky, N.P. Blokhina, N.D. Yushchuk
 Quantitative dynamic evaluation HBsAg in blood in comparison to viral load level in patients with chronic HBV-monoinfection 37

Ye.N. Bessonova
 Potentials of antiviral therapy at patients with liver cirrhosis in an outcome of HCV-infection 43

M.V. Maevsкая
 Preliminary results of open comparative randomized study PHG-M3/P01-09 «ORION» on application of «Phosphogliv» in combined therapy of chronic hepatitis C 52

News of coloproctology

M.Yu. Agapov, N.A. Taran, O.G. Polushin, K.V. Stegny
 Results of endoscopic treatment of early colorectal cancer 60

National college of gastroenterologists, hepatologists

Ye.V. Ivanova, Ye.D. Fedorov, O.I. Yudin, M.Ye. Timofeyev, P.L. Chernyakevich, D.A. Kuznetsov
 Role of enteroscopy in diagnostics of tumors and preneoplastic diseases of the small intestine 66

Exchange of experience

V.T. Ivashkin, Ye.A. Poluektova
 Combination of functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome 75

Yu.O. Shulpekova
 Diet at intestinal diseases: traditional bases and new discoverings 82

Information

The information on the Expert board session on problem of chronic constipation 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 опубликованы
основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала

Главный редактор

В.Т.Ивашкин

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.Чернякевич

А.А.Шептулин

(зам. главного редактора)

О.С.Шифрин

Редакционный совет

С.А.Алексеевко

Хабаровск

О.Я.Бабак

Харьков

Э.И.Белобородова

Томск

Э.Г.Григорян

Ереван

А.Р.Златкина

Москва

Г.Ф.Коротько

Краснодар

С.А.Курилович

Новосибирск

В.А.Максимов

Москва

С.Н.Маммаев

Махачкала

Ю.Х.Мараховский

Минск

Г.А.Минасян

Ереван

О.Н.Минушкин

Москва

И.А.Морозов

Москва

Ю.Г.Мухина

Москва

А.И.Пальцев

Новосибирск

Л.К.Пархоменко

Харьков

В.Д.Пасечников

Ставрополь

С.Д.Подымова

Москва

Г.В.Римарчук

Москва

В.И.Симоненков

Санкт-Петербург

А.В.Ткачев

Ростов-на-Дону

Е.Д.Федоров

Москва

И.Л.Халиф

Москва

Г.В.Цодиков

Москва

А.В.Шапошников

Ростов-на-Дону

Editor-in-chief

V.T.Ivashkin

Production Manager

G.G.Piskunov

Editorial Manager

T.L.Lapina

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

Editorial board

Ye.K.Baranskaya

A.O.Bueverov

S.A.Bulgakov

P.S.Vetshev

O.M.Drapkina

A.V.Kalinin

(deputy editor-in-chief)

A.V.Kononov

Z.A.Lemeshko

A.F.Loginov

I.V.Mayev

M.V.Mayevskaya

(deputy editor-in-chief)

I.G.Nikitin

A.V.Okhlobystin

Yu.M.Pantsyrev

S.I.Rapoport

A.P.Seryakov

Yu.V.Tel'nykh

A.S.Trukhmanov

(deputy editor-in-chief)

P.V.Tzar'kov

S.A.Chernyakevich

A.A.Sheptulin

(deputy editor-in-chief)

O.S.Shifrin

Editorial council

S.A.Alexeyenko

Khabarovsk

O.Ya.Babak

Kharkov

E.I.Byeloborodova

Tomsk

E.G.Grigoryan

Yerevan

A.R.Zlatkina

Moscow

G.F.Korot'ko

Krasnodar

S.A.Kurilovich

Novosibirsk

V.A.Maximov

Moscow

S.N.Mammaev

Machachkala

Yu.Kh.Marakhovskiy

Minsk

G.A.Minasyan

Yerevan

O.N.Minushkin

Moscow

I.A.Morozov

Moscow

Yu.G.Mukhina

Moscow

A.I.Pal'tsev

Novosibirsk

L.K.Parkhomenko

Kharkov

V.D.Pasychnikov

Stavropol

S.D.Podymova

Moscow

G.V.Rimarchuk

Moscow

V.I.Simonenkov

Saint-Petersburg

A.V.Tkachev

Rostov-on-Don

Ye.D.Fedorov

Moscow

I.L.Khalif

Moscow

G.V.Tsodikov

Moscow

A.V.Shaposhnikov

Rostov-on-Don

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-085.29

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы

В.О. Кайбышева, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин

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

Gastroesophageal reflux disease, resistant to proton pump inhibitors

V.O. Kaybysheva, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin

Цель обзора. Обсудить факторы, способствующие формированию резистентности при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), и возможные способы ее преодоления.

Основные положения. Лекарственная терапия ГЭРБ сфокусирована на изменении свойств рефлюктата в сторону снижения его объема и агрессивности с помощью таких классов препаратов, как антациды, алгинаты и ингибиторы секреции соляной кислоты. Однако на сегодняшний день частота клинической неэффективности лечения при ГЭРБ составляет 10–40%. Причинами резистентности к антисекреторной терапии являются недостаточная кислотосупрессия, слабокислый характер рефлюкса, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, психологические особенности больных и др. Возможности лечения пациентов, сохраняющих симптомы ГЭРБ на фоне приема стандартной дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП), заключаются в правильном приеме препаратов, удвоении дозы ИПП, применении внутривенных лекарственных форм, комбинации антисекреторных средств из разных групп, добавлении к терапии препаратов, адсорбирующих компоненты желчи, влияющих на психоэмоциональный статус пациентов.

Заключение. Несмотря на значительный прогресс в лечении кислотозависимых заболеваний проблема резистентности значительной части больных ГЭРБ к антисекреторной терапии сохраняется.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы.

The aim of review. To discuss the factors, promoting development of resistance at treatment of *gastroesophageal reflux disease* (GERD), and possible means to overcome it.

Original positions. Pharmacological therapy of GERD is focused on change of refluxate properties besides decreasing of its volume and aggressive properties by such classes of drugs, as antacids, alginates and hydrochloric acid secretion inhibitors. However for today frequency of clinical resistance in GERD patients reaches 10–40%. The causes of resistance to antisecretory therapy are inadequate acid suppression, weakly acidic refluxes, duodeno-gastroesophageal reflux, psychological features of patients, etc. Potentials of treatment of the patients with sustained symptoms of GERD on a background of standard dose of *proton pump inhibitors* (PPI), include correction drug intake, doubling of PPI dose, application of intravenous forms, combination of antisecretory agents of different groups, addition to therapy of drugs, capable to adsorb bile components and modulation of psychoemotional status of patients.

Conclusion. Despite of significant progress in treatment of acid-related diseases the problem of resistance of significant part of GERD patients to antisecretory therapy is still actual.

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors.

Кайбышева Валерия Олеговна – клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: valeriakai@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Ивашкин Владимир Трофимович – доктор медицинских наук, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой и директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

Оптимальным подходом к терапии любого заболевания считается воздействие на ключевое звено его патогенеза [41]. В основе обеих форм рефлюксной болезни лежат, в первую очередь, нарушения двигательной функции *нижнего пищевода сфинктера* (НПС) и грудного отдела пищевода, обеспечивающие доступ агрессивных субстанций из желудка и двенадцатиперстной кишки в пищевод [18]. Однако в связи с тем, что на современном этапе не существует безопасных лекарственных препаратов, способных эффективно влиять на функционирование НПС, лекарственная терапия сфокусирована на изменении свойств рефлюктата в сторону снижения его объема и агрессивности с помощью таких классов препаратов, как антациды, алгинаты и ингибиторы секреции соляной кислоты [2, 3, 41].

Несмотря на то, что все из перечисленных классов препаратов имеют определенную эффективность в лечении *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), ни один из них не является панацеей для больных (см. таблицу) [41].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — это препараты, подавляющие активность фермента H^+ , K^+ АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты. На сегодняшний день ИПП считаются наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения ГЭРБ [3]. В клинических исследованиях они постоянно демонстрируют наибольшую результативность в лечении эрозивного эзофagита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов [13]. Между тем в некоторых публикациях последних лет отмечается, что широкое внедрение тактики интенсивной антисекреторной терапии находится в определенном противоречии с отсутствием явной тенденции к снижению числа больных ГЭРБ и сопутствующих ей осложнений [1]. Только за 7-летний период (1997–2004 гг.) число пациентов, принимающих ИПП в двойной дозе, увеличилось на 50% [11]. Но даже на этом фоне

более половины больных ГЭРБ не удовлетворены результатами лечения [10], а 36% [38] — 42% [27] нуждаются в приеме дополнительных препаратов для контроля над симптомами заболевания (рис. 1).

Общая частота случаев клинической неэффективности лечения больных ГЭРБ, выражающаяся частичным или полным сохранением имеющихся симптомов на фоне приема стандартных доз ИПП, составляет 10–40% [9, 10, 27, 38].

Согласно наблюдениям R. Fass и соавт., наиболее распространенной тактикой среди лечащих врачей при резистентности к терапии стандартной дозой ИПП является увеличение ее (обычно не сопровождающееся повышением эффективности) и переход на трех- и более кратный прием препарата. Для врача это более приемлемо, чем проведение дополнительных дорогостоящих исследований с целью выявления истинных причин, лежащих в основе неэффективности лечения [17].

Таким образом, несмотря на наличие в арсенале множества современных антисекреторных средств, пациенты продолжают испытывать тягостные симптомы заболевания, что приводит к самостоятельному увеличению ими дозы препаратов, их нерациональным комбинациям, значительному снижению качества жизни [38].

Кроме субъективной неудовлетворенности больных результатами лечения на фоне приема ИПП с каждым годом растет число осложнений ГЭРБ, таких как язвы, стриктуры, опухоли пищевода [1]. Исследователь кислотозависимых заболеваний G.N.J. Tytgat еще в 2003 г. отмечал, что 20-летний опыт применения ингибиторов секреции кислоты в желудке не привел к исчезновению цилиндрической метаплазии пищевода эпителия [1]. Эту точку зрения разделяет T. Frieeling, указывающий на рецидивирование ГЭРБ у 90% больных после отмены ИПП [1, 18]. По данным R. Carlsson и соавт., без проведения поддерживающей терапии рецидив клинической симптоматики эрозивного эзофagита наблюдается почти в 92% случаев [9].

Сравнительная эффективность лекарственных препаратов, применяемых для лечения ГЭРБ

Класс препаратов	Позитивные эффекты	Негативные эффекты
Антациды	Быстрое начало действия, эффективное купирование симптомов	Малая продолжительность действия, неэффективность в лечении повреждений слизистой оболочки, нарушение опорожнения кишечника
H_2 -блокаторы	Эффективное купирование симптомов, возможность приема по требованию	Тахифилаксия, недостаточная эффективность в отношении заживления слизистой оболочки
ИПП	Выраженная кислотосупрессия, заживление повреждений слизистой оболочки, эффективное купирование симптомов, отсутствие тахифилаксии	У некоторых ИПП отсроченное начало действия, сложная фармакокинетика, необходимость приема пищи для достижения максимального эффекта
Прокинетики	Патофизиологическое лечение	Небольшая эффективность, наличие побочных эффектов

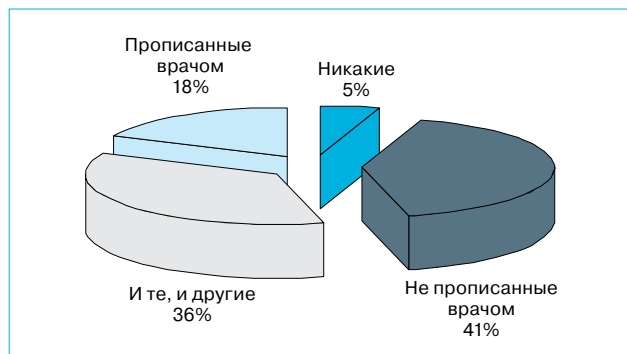


Рис. 1. Препараты, принимаемые пациентами с ГЭРБ (1009 человек) в течение 30 дней по данным «The 2000 Gallup Study of Consumers' Use of Stomach Relief Products»

Первоначальный энтузиазм в отношении возможности лечения ГЭРБ с применением все более мощных антисекреторных препаратов на сегодняшний день уменьшился [5]. А клиническая резистентность значительного процента пациентов к проводимой терапии стала одной из главных проблем среди клиницистов [27, 38].

Терапия ГЭРБ преследует следующие цели: быстрое купирование симптомов и улучшение качества жизни, заживление эрозий, предотвращение рецидивов и развития осложнений [4, 41]. В соответствии с этим резистентными к ИПП было предложено считать «пациентов с отсутствием полного заживления слизистой оболочки пищевода и/или удовлетворительного купирования симптомов после проведения полного курса лечения стандартной (один раз в сутки) дозой ИПП» [16].

В качестве этиологических факторов, приводящих к неэффективности применяемых средств у больных ГЭРБ, рассматривается несколько причин. Одни из них являются достаточно распространенными и клинически значимыми, другие существуют как гипотезы, требующие доказательств. Наиболее распространенной клинически важной причиной является недостаточная приверженность больных к лечению вследствие длительности существующих схем терапии (не менее 4 нед) и высокой стоимости препаратов. Так, согласно данным «The 2000 Gallup Study of Consumers' Use of Stomach Relief Products» [38], только 55% пациентов принимали ИПП в течение 4 нед, а по данным А.Ф. Barrison и соавт. в 37% случаев этот срок составил 12 дней в месяц при должном ежедневном приеме [5, 7].

В крупном популяционном исследовании [26] авторы продемонстрировали, что на соблюдение предписанных врачом рекомендаций влияют прежде всего наличие и тяжесть симптомов: пациенты обычно продолжают прием препарата лишь пока испытывают проявления недуга. Другими факторами, определяющими приверженность к лечению, являются знание основ патогенеза заболевания, сопутствующая терапия, вкус и консис-

тенция принимаемого препарата, побочные эффекты, возраст, социально-экономический статус, мотивация больного [16]. Безусловно, выполнение рекомендаций врача, в том числе по соблюдению диеты, нормализации массы тела, следует считать фундаментом успешной терапии.

Время приема также имеет важное значение для некоторых представителей данной группы препаратов, так как значительно влияет на достижение желаемых результатов [16]. В исследовании по изучению зависимости эффективности омепразола и лансопризола от времени приема было установлено, что назначение препаратов до завтрака позволяло значительно лучше контролировать уровень желудочного pH нежели их прием без последующего употребления пищи [24]. Тем не менее, согласно исследованию А.Ф. Barrison и соавт., более 70% врачей первичного звена предписывают ИПП без связи с приемом пищи или перед сном [7]. По данным N.T. Gunaratnam и соавт., лишь 46% из 100 пациентов с персистирующими симптомами ГЭРБ принимали препарат в оптимальное время [21]. Другое исследование выявило, что только 27% больных принимают ИПП правильно, т. е. за 30 мин до еды, и всего 9,7% — до первого приема пищи [34]. Еще одним фактором, неблагоприятно влияющим на приверженность к терапии, является возобновление симптомов ГЭРБ после периода полного благополучия на фоне применения ИПП [16].

При отсутствии эффекта от проводимого лечения вышеперечисленные факторы должны быть оценены, в первую очередь, еще до проведения дополнительных исследований [16].

Одной из главных целей в терапии является заживление эрозий. И хотя эрозивный эзофагит в сравнении с *неэрозивной формой ГЭРБ* (НЭРБ) достаточно хорошо поддается лечению ИПП, тем не менее у части пациентов с эрозивным эзофагитом не удается достичь устранения повреждений слизистой. Так, согласно нашим данным, через 4 нед терапии с применением ИПП заживление эрозий пищевода наблюдалось в 74% случаев, через 8 нед — в 96% [4]. В другом исследовании при использовании пяти различных ИПП к 8-й неделе лечения эти показатели составили от 81% (омепразол 20 мг однократно утром) до 86% (эзомепразол 40 мг однократно утром) [42]. Причем было показано, что чем тяжелее степень эзофагита, тем хуже он поддается лечению (процент больных, резистентных к проводимой терапии, коррелирует с тяжестью заболевания). Так, по наблюдениям Y. Yuan и соавт., у 40 и 51% больных с эзофагитом соответственно с С и D степенью по Лос-Анжелесской классификации не удалось достичь заживления эрозий к 4-й неделе лечения, а к 8-й неделе 18 и 27% пациентов сохранили резистентность к проводимой терапии [45].

Согласно правилу Белла [8], для успешного заживления слизистой оболочки пищевода при эрозивном эзофагите необходимо поддерживать рН в пищеводе на уровне выше 4,0 в течение 16–24 ч в сутки [26]. К сожалению, доступные на сегодняшний день препараты не всегда отвечают этим требованиям.

Уровень кислотосупрессии, достигаемый препаратами из группы ИПП, был оценен в исследовании Y. Yuan и соавт. с помощью 24-часовой рН-метрии, когда на фоне 5–8 дневного приема ИПП в стандартной дозе здоровыми добровольцами были обнаружены периоды снижения рН в желудке <3, длительность их составила 27,8–44,1% суток [43]. Также был исследован двойной режим дозирования (ИПП принимались 2 раза в сутки на протяжении 5–8 дней): снижение рН <4 наблюдалось в течение 15–36%, <3 – в течение 5–28% от времени измерения [44].

Таким образом, была констатирована своего рода несостоятельность ИПП в обеспечении достаточной для заживления слизистой оболочки пищевода кислотосупрессии. Это объясняется особенностями фармакокинетики доступных на сегодняшний день ИПП, а именно коротким периодом полувыведения препаратов из плазмы крови (1–2 ч), что приводит к отсутствию лекарственного контроля за уровнем секреции соляной кислоты в желудке, особенно после полуночи: доза препарата, принятая перед ужином, утрачивает свое действие в среднем через 5 ч [31]. Поэтому внутрижелудочный уровень рН может оставаться <4 более трети времени сна, что усугубляется увеличением числа эпизодов рефлюкса в ночное время у большинства пациентов в связи с горизонтальным положением.

Такие ночные периоды снижения уровня рН <4, длительностью более 1 ч на фоне терапии ИПП принято обозначать термином «ночные кислотные прорывы» [17]. Указанный феномен, согласно данным P.L. Peghini и соавт., наблюдается у 75% обследуемых (пациентов с ГЭРБ и здоровых добровольцев), принимающих ИПП 2 раза в сутки [33], однако у больных рефлюксной болезнью в связи с увеличенным количеством эпизодов преходящего расслабления НПС периоды ночного снижения внутрижелудочного рН приводят к более тяжелому течению заболевания, ночным симптомам, нарушениям сна, развитию осложнений [31].

Еще одна особенность ИПП заключается в ускорении их элиминации из плазмы крови у людей с мутацией в гене CYP 2C19, кодирующем изофермент 2C19 цитохрома P450, который осуществляет метаболизм ИПП в печени. У таких пациентов, называемых «быстрыми метаболизаторами», наблюдается высокая частота неэффективности терапии вследствие того, что метаболиты ИПП не проявляют фармакологической активности. Так, в

исследовании T. Furuta и соавт. было показано, что «быстрые метаболизаторы» с тяжелым эрозивным эзофагитом на фоне приема лансопризола в дозе 30 мг демонстрировали чрезвычайно низкую (16,7%) частоту заживления эрозий [19]. И хотя данный фактор имеет ограниченное клиническое значение в развитии резистентности к проводимой терапии, но в случае тяжелого эрозивного эзофагита, не поддающегося лечению, особенности метаболизма ИПП должны быть оценены [17].

Кроме того, даже достижение требуемого уровня кислотосупрессии в желудке и успешное лечение воспалительных и эрозивных изменений слизистой пищевода не всегда сопровождаются исчезновением симптомов заболевания. Иными словами, эффективность ИПП в отношении лечения повреждений слизистой оболочки значительно превышает их способность к избавлению от изжоги и других симптомов ГЭРБ [3, 41]. Причины такой диссоциации между морфологическим излечением и отсутствием клинического улучшения не вполне ясны. Известно, что достигаемый при применении ИПП уровень рН >3,5–4 предотвращает каталитическое превращение пепсиногена в пепсин, и соответственно протеолиз, в результате чего создаются благоприятные условия для репарации слизистой пищевода [41]. Тем не менее желудочное содержимое с $4 < \text{pH} < 7$, являющимся своеобразной целью терапии (согласно правилу Белла [8]) в действительности все еще является кислым, что, возможно, и объясняет частое сохранение симптоматики на фоне приема ИПП [41]. Вероятно поэтому около 15% обследуемых продолжают испытывать изжогу даже после заживления эрозий [29]. Однако в связи с тем, что больные эрозивным эзофагитом составляют лишь около 30% от общего числа пациентов с ГЭРБ, представляется очевидным, что в группе лиц, резистентных к терапии, доля эрозивного эзофагита невелика [16, 17].

При неэрозивной форме ГЭРБ частота случаев резистентности к проводимой терапии значительно выше, чем при эрозивной (рис. 2), хотя есть мнение, что неэрозивные формы болезни по сравнению с эрозивными требуют более низких доз ИПП и меньшей продолжительности лечения [5]. Так, при оценке эффективности применения ИПП в стандартной дозе к 4-й неделе лечения показано, что около 70–80% больных эрозивным эзофагитом отмечают улучшение самочувствия и исчезновение симптомов, в то время как при НЭРБ эффект от лечения на 30% ниже [16].

Итак, как установлено, около 40–50% пациентов с НЭРБ продолжают испытывать симптомы заболевания на фоне терапии стандартной дозой ИПП [16]. Неэффективность терапии в половине случаев можно объяснить, основываясь на результатах 24-часовой рН-метрии, при которой лишь у 50% больных с НЭРБ приступы за грудиной



Рис. 2. Частота клинической неэффективности лечения больных ГЭРБ стандартной дозой ИПП в зависимости от формы болезни

более и изжоги коррелируют с патологическими гастроэзофагеальными рефлюксами [13], остальные 50% имеют нормальные показатели экспозиции соляной кислоты в слизистой оболочке пищевода [5]. Из них лишь около 40% пациентов демонстрируют статистически достоверную корреляцию времени регистрации рефлюксов, имеющих физиологический характер (pH пищевода >4), с возникновением симптомов (положительный индекс симптома). Это больные с так называемым «гиперсенситивным пищеводом», характеризующимся возникновением классических симптомов ГЭРБ в ответ на физиологические воздействия рефлюктата, по-видимому, вследствие снижения порога чувствительности рецепторов слизистой пищевода к соляной кислоте [13]. Таким образом, хотя в основе возникновения симптомов как при НЭРБ, так и при эрозивном эзофагите лежит рефлюкс содержимого из желудка, механизм развития симптомов несколько отличается [4]: при эрозивном эзофагите наблюдается длительная экспозиция агрессивного кислого содержимого в пищеводе, тогда как при НЭРБ чаще всего имеет место незначительное отклонение pH от физиологической нормы, а генез основной клинической симптоматики связывают с большей чувствительностью пищеводной слизистой [13].

В исследованиях Н. Miwa и соавт. выявлено, что пациенты с НЭРБ имеют более низкий порог чувствительности к боли в сравнении с группой контроля и даже с больными эрозивным эзофагитом и пищеводом Баррета [28]. В другом исследовании была показана повышенная восприимчивость больных с НЭРБ к перфузии солевых растворов в сравнении с больными эрозивным эзофагитом,

что позволило авторам сделать предположение о гиперчувствительности пищевода при НЭРБ, не ограничивающейся только кислотными стимулами [30]. Н. Reddy и соавт., К.С. Trimble и соавт. обнаружили гиперчувствительность пищевода к механическим и термическим (горячее) раздражителям у больных с НЭРБ [36, 39]. Становится очевидно, что при данной форме ГЭРБ симптомы болезни возникают как в ответ на физиологический слабокислый рефлюкс, так и на другие триггерные факторы (механические, термические, химические), в связи с чем применение ингибиторов секреции соляной кислоты, обеспечивающих поддержание pH на уровне слабокислых значений (pH 3,5–4), у пациентов с НЭРБ далеко не всегда может сопровождаться клиническим улучшением.

Кроме слабокислого рефлюкса причиной неэффективности ИПП может быть преобладание в рефлюктате содержимого двенадцатиперстной кишки с преимущественно щелочной средой, когда изжога и другие симптомы ГЭРБ возникают в результате действия на слизистую оболочку пищевода компонентов желчи и панкреатических ферментов [5]. Известно, что рефлюктат имеет в основном кислотный характер лишь у 50% больных ГЭРБ, тогда как в 39,7% случаев имеет место кислотный рефлюкс с желчным компонентом и в 10,3% — желчный рефлюкс [4].

Компоненты дуоденального содержимого, повреждающие слизистую оболочку пищевода, представлены желчными кислотами, лизолецитином и трипсином. Из них наиболее хорошо изучена роль желчных кислот, которым, видимо, принадлежит главная роль в патогенезе повреждения пищевода при *дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе* (ДГЭР). Исследование J. Task и соавт. [37] 65 пациентов с рефрактерной изжогой и другими проявлениями ГЭРБ, сохраняющимися на фоне приема ИПП, показало, что значительная часть симптомов у таких больных ассоциирована именно с рефлюксом компонентов желчи в пищевод, что было верифицировано системой Билитек (метод суточного пищеводного мониторинга билирубина с помощью волоконно-оптического спектрофотометра «Bilitec 2000»), при этом патологическим желчным рефлюксом считается присутствие билирубина в пищеводе на протяжении не менее 0,14% от общего времени регистрации (Vaezi M.F., Richter J.E., 1999).

Еще одной причиной отсутствия ответа на терапию антисекреторными препаратами является ошибочное включение в группу НЭРБ пациентов с функциональной изжогой, у которых характерные для ГЭРБ симптомы вовсе не связаны с эпизодами рефлюкса в пищевод [5, 13]. Известно, что около 31,5% больных с диагнозом НЭРБ жалуются на изжогу и другие пищеводные проявления ГЭРБ, однако демонстрируют нормальные значения показателей внутрипищеводного pH ,

отсутствие корреляции симптомов с рефлюксами и резистентность изжоги к терапии ИПП (так называемая «функциональная изжога») [13]. Согласно данным «The Rome III Committee for Functional Esophageal Disorders» [13, 25], пациенты с функциональной изжогой представляют отдельную нозологическую форму, не относящуюся к ГЭРБ. Это наиболее сложная группа больных в плане патогенетического объяснения имеющихся у них изменений. Механизмы, лежащие в основе возникновения симптомов у данных лиц, активно изучаются, большинство проведенных исследований демонстрируют гиперсенситивность пищевода к химическим, механическим и электрическим стимулам, но не к кислотному рефлюксу [17].

Возможности по преодолению резистентности к терапии у пациентов с ГЭРБ

При возникновении проблемы резистентности к проводимой терапии в первую очередь необходимо исключить влияние субъективных факторов, таких как несоблюдение больным рекомендаций по изменению образа жизни и приему лекарств, а также неадекватное назначение препаратов лечащим врачом [17, 34].

Немедикаментозные методы

Следует вернуть понимание важности изменения образа жизни, главным образом среди лечащих врачей. Так, по сведениям «The 2000 Gallup Study of Consumers' Use of Stomach Relief Products», лишь 55% пациентов были проинформированы своими врачами о необходимости избегать приема в пищу определенных продуктов, 37% — о влиянии кофеина и стрессов и только 36% знали о роли снижения массы тела [38]. Больным нужно сообщать, что прием томатов, цитрусовых, шоколада и кофеина, специй, алкогольных напитков провоцирует усиление изжоги более чем в 50% случаев [38]. Известно также, что лишь подъем головного конца кровати и снижение массы тела уже приводят к значительному улучшению самочувствия больных ГЭРБ [17].

Существенную пользу могут принести регулярные образовательные беседы с пациентами, разъясняющие механизмы развития заболевания и необходимость длительного постоянного приема препаратов с целью надежного купирования симптомов и предупреждения осложнений [17].

Очень важно правильно назначать препарат — строго до приема пищи (оптимально за 30 мин до завтрака) с учетом того, что ИПП наиболее эффективны в период активации париетальных клеток в ответ на употребление пищи. Кроме того, их прием не следует сочетать по времени с H_2 -гистаминоблокаторами, простагландинами или другими антисекреторными агентами, которые,

как показано в исследованиях на животных, значительно снижают действие ИПП [41].

Лечение пациентов с резистентной НЭРБ

Несмотря на то что пациенты с НЭРБ в целом характеризуются сравнительно худшим ответом на терапию ИПП, чем больные эрозивным эзофагитом, данная группа препаратов остается наиболее эффективной в лечении НЭРБ [13, 34]. Причем пациенты с НЭРБ в отличие от таковых с эрозивным эзофагитом одинаково хорошо отвечают на терапию как в полной, так и в половинной дозе ИПП [14], а также на прием препаратов по требованию [3, 13, 34], что оказывается вполне приемлемым в случаях, когда у этих больных не требуется эпителизации язв и эрозий и предупреждения осложнений [3].

При неполном контроле над симптомами на фоне однократного приема ИПП рекомендовано добавление к терапии антацидов и алгинатов [34].

В случае неэффективности терапии в режиме однократного приема ИПП в течение 4 нед показано удвоение дозы принимаемого препарата, что, по данным R. Fass и соавт., приводит к облегчению симптоматики у 22–26% больных [15]. Вместе с тем, согласно Vevey NERD Consensus Group, не установлено, что переход на двойной режим дозирования ИПП при НЭРБ (в отличие от эрозивного эзофагита) имел бы большую клиническую эффективность, чем однократный прием [34]. При неэффективности лечения пациентов с НЭРБ следует продолжать прием препарата (один или два раза в сутки — по усмотрению врача) до 12 нед [34]. При отсутствии в течение данного периода положительных результатов в виде купирования ГЭРБ-ассоциированных симптомов необходимо подтвердить наличие кислотного рефлюкса с помощью объективных методов исследования (24-часовая рН метрия, импедансометрия) [17, 34].

Для лечения пациентов с сохраняющимися симптомами, у которых при рН-метрии не обнаруживаются патологические рефлюксы, возможно применение так называемых «модуляторов боли», таких как трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина [23]. Полагают, что эти препараты оказывают свое действие на висцеральную гиперчувствительность путем влияния на *центральную нервную систему* (ЦНС) и чувствительные нервные волокна. Рекомендуются их использование в дозах, не влияющих на психологический статус пациента [17].

Лечение пациентов с резистентным эрозивным эзофагитом

В случае неэффективности лечения с применением ИПП первого поколения (омепразола, лансо-

празола), характеризующихся медленным началом и недостаточной выраженностью действия, целесообразно перейти на ИПП последующих поколений (эзомепразол, рабепразол), обладающих более выраженной антисекреторной активностью [5].

При эрозивных формах ГЭРБ возможно назначение коротких курсов внутривенных форм ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол), преимуществами которых являются быстрое достижение антисекреторного эффекта и более высокая концентрация препарата в крови [5].

Наиболее распространенной тактикой при незаживающих эрозиях является повышение суточной дозы за счет перехода на двухразовый прием. Такой режим позволяет снизить частоту резистентных форм ГЭРБ с 10–40 до 5–15% [5, 40]. Причем разделение дозы препарата на два приема – перед завтраком и перед ужином (но не перед сном) обеспечивает больший клинический эффект, чем прием полной суточной дозы ИПП однократно перед завтраком. Эффективность дальнейшего увеличения дозы препаратов не подтверждена научными исследованиями [17].

Добавление к терапии H_2 -гистаминоблокаторов на первых порах действительно приводит к быстрому купированию изжоги у большинства пациентов [12]. Однако в связи с часто развивающейся толерантностью к данной группе препаратов уже через неделю применения у многих больных не обнаруживается разницы в эффективности кислотосупрессии между приемом ИПП дважды в день и их приемом в сочетании с H_2 -блокаторами [12, 17]. Тем не менее у пациентов с эрозивным эзофагитом и продолжающимся на фоне приема двойной дозы ИПП кислым рефлюксом (особенно в ночное время) добавление вечернего приема H_2 -блокаторов в схему терапии признано на сегодняшний день возможной комбинацией [5].

Лечение при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе

Доминирование компонентов желчи в пищеводном рефлюктате вынуждает корректировать общепринятые схемы лечения ГЭРБ. Следует принимать во внимание, что при наиболее часто встречающемся смешанном рефлюксе назначение ИПП обеспечивает клинический эффект как вследствие подавления собственно кислотопродукции, так и за счет уменьшения общего объема желудочного секрета, что соответственно ведет к уменьшению объема рефлюктата.

В случае ДГЭР могут быть назначены в различных комбинациях (в том числе в сочетании с ИПП) следующие препараты: антациды, прокинетики, урсодезоксихолевая кислота, холестирамин, сукральфат. При наличии билиарного рефлюкса целью назначения антацидов служит не только нейтрализация соляной кислоты, но и адсорбция желчных кислот и лизолецитина, а также повыше-

ние устойчивости слизистой оболочки к действию повреждающих агрессивных факторов [1].

Основанием для применения урсодезоксихолевой кислоты служит ее цитопротективный эффект. Вытеснение пула гидрофобных желчных кислот и, вероятно, предотвращение индуцированного ими апоптоза эпителиоцитов ведут к редукции клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки желудка и пищевода [32].

Стратегии терапии в ближайшем и отдаленном будущем

Большинство исследователей данной проблемы концентрируют внимание на двух приоритетных направлениях: 1) разработка препаратов, эффективно влияющих на функцию нижнего пищеводного сфинктера, в частности, уменьшающих число его преходящих расслаблений, и 2) дальнейшее совершенствование антисекреторных средств [5, 17].

Разработка прокинетиков, влияющих на функцию НПС

Имеющиеся на сегодняшний день прокинетики имеют низкую эффективность в отношении влияния на НПС и значительно выраженные побочные эффекты, делающие их использование при ГЭРБ бесполезным. Так, хотя цисаприд, агонист 5-НТ4-рецепторов, в клинических исследованиях продемонстрировал сравнительно высокую эффективность в купировании изжоги по сравнению с H_2 -гистаминоблокаторами [6], он был значительно менее эффективен, чем ИПП [20]. Кроме того, указанный препарат может вызвать удлинение интервала Q–T и даже жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма. По этой причине, несмотря на то, что цисаприд обладает наилучшими прокинетическими свойствами среди препаратов своей группы, он в настоящее время не рекомендуется для применения у больных ГЭРБ [41].

Метоклопрамид, антагонист допаминовых рецепторов, при проведении клинических исследований показал низкую эффективность в купировании симптомов и лечении эзофагита в сравнении с H_2 -гистаминоблокаторами [22]. Проникновение метоклопрамида через гематоэнцефалический барьер и развитие большого количества побочных эффектов со стороны ЦНС также существенно ограничивают применение данного препарата при ГЭРБ [5, 35].

Еще одним антагонистом допаминовых рецепторов, который в отличие от метоклопрамида не проникает через гематоэнцефалический барьер и характеризуется лучшей переносимостью, является домперидон, однако эффективность его влияния на НПС невелика [35].

Единственным препаратом, оказывающим значимое воздействие на функцию НПС, является

миорелаксант центрального действия баклофен — агонист β -рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, который, как показали клинические исследования, уменьшает частоту транзиторных расслаблений НПС на 40–60%, уменьшает количество эпизодов рефлюкса на 43%, увеличивает базальное давление в НПС, способствует опорожнению желудка и значительно уменьшает симптомы, связанные с эпизодами рефлюксов [5, 17]. Однако, несмотря на некоторое улучшение со стороны ГЭРБ-ассоциированных симптомов, особенно при наличии сопутствующих дуоденогастральных рефлюксов, прием баклофена у 40% обследуемых сопровождался повышенной утомляемостью, тошнотой, сонливостью, спутанностью сознания, тремором, депрессией и другими серьезными побочными эффектами, что значительно ограничивает его использование [41]. В настоящее время усилия ученых направлены на разработку прототипов баклофена, обладающих меньшими побочными реакциями [41].

В регуляции моторики желудочно-кишечного тракта усиленно изучается влияние серотонина. Тагасерод, являющийся частичным агонистом серотониновых 5-HT₄-рецепторов в ЖКТ, с успехом применяется при лечении запоров у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Серотонин эффективно стимулирует перистальтические сокращения кишечника и моторику желудка, в связи с чем использование агонистов серотониновых 5-HT₄-рецепторов в лечении ГЭРБ считается потенциально возможным. Проведенные исследования говорят о снижении частоты переходящих расслаблений НПС у пациентов, принимающих тагасерод. Однако серотонинергические нервные волокна широко распространены в пределах различных органов, что приводит к развитию большого количества побочных эффектов при приеме препаратов данного класса, что отражает их неспецифичность. В частности, прием тагасерода ассоциирован с повышенным риском инфаркта миокарда, что делает его использование в лечении ГЭРБ невозможным [41].

Таким образом, прежде чем прокинетики смогут быть рекомендованы к применению у больных ГЭРБ, необходима разработка препаратов, более специфично влияющих на верхние отделы ЖКТ, а также имеющих большую продолжительность действия [41].

Оптимизация фармакокинетических свойств антисекреторных препаратов

Перспективной задачей ближайшего будущего является разработка и внедрение новых лекарственных форм ингибиторов H^+ , K^+ АТФазы, обладающих такими свойствами, как быстрое освобождение и соответственно быстрое начало действия (что позволит эффективно применять ИПП в режиме «по требованию»), пролонгиро-

ванное всасывание в тонкой кишке и длительный период полувыведения из плазмы крови. Речь идет о создании многослойной таблетки, обеспечивающей порционное освобождение, последовательное всасывание препарата в тонкой кишке, а значит, длительное сохранение его необходимой концентрации в крови [5].

Активно продолжается разработка новых поколений ИПП с более длительным (3,6–9,3 ч) периодом полужизни в крови (илапразол, тенатопразол) [5]. Так, однократный прием тенатопразола в дозе 40 мг в клинических исследованиях демонстрировал сравнимую с эзомепразолом эффективность кислотосупрессии в дневное время, однако его действие в отношении поддержания уровня $pH > 4$ было заметно выраженнее в ночные часы, чем при приеме той же дозы эзомепразола. Кроме того, показано, что при отмене тенатопразола его влияние сохраняется еще в течение 5 дней. Вместе с тем, согласно современным исследованиям, тенатопразол не оказался более эффективным, чем доступные на сегодняшний день ИПП.

К препаратам с пролонгированным действием относится также AGN 201904-Z — кислотоустойчивая медленно всасывающаяся форма предшественника омепразола, которая превращается в активную форму при попадании в системный кровоток. Однократный прием препарата обеспечивает пролонгированное нахождение AGN 201904-Z в плазме крови, вследствие чего продолжительность его влияния на вновь активизируемые протонные каналы увеличивается. Указанные особенности обеспечивают поддержание pH на уровне > 4 в среднем около 24 ч [4].

Новой группой антисекреторных средств являются конкурентные по отношению к K^+ ингибиторы секреции соляной кислоты, которые действуют на K^+ -связывающий регион H^+ , K^+ АТФазы [5]. Данная группа препаратов в отличие от ИПП не требует перехода в активную форму, полный эффект от их применения отмечается уже после первого приема. Отдельные представители этого класса препаратов (сорапразан, ревапразан) находятся на стадии клинических испытаний [5].

Инновации

Другая многообещающая область — разработка специфично влияющих на пищевод «модуляторов боли». Данные препараты могут быть особенно полезны у больных, у которых резистентность к терапии обусловлена слабокислыми рефлюксами, растяжением стенки пищевода, присутствием в рефлюктате желчи, пепсина и других компонентов, содержание которых не зависит от приема антисекреторных препаратов [17]. Новые исследования в области разработки «модуляторов боли» сосредоточены на механизмах пищевой гиперчувствительности, заключающихся, в частности, в чрезмерной восприимчивости центральной и

периферической нервной систем к интраэзофагальным стимулам. В настоящее время изучаются препараты висцеральной анальгезии: κ -агонисты, нейрокинин-антагонисты (NK1 и NK2), антагонисты N-метил-D-аспаратных рецепторов [41]. Так, известно, что антагонисты 5HT (5-гидрокситриптаминовых рецепторов) 3-го типа и агонисты 5HT 4-го типа (NMDA) путем влияния на рецепцию и трансмиссию болевых импульсов серотонинергическими нервными волокнами демонстрируют способность к повышению болевого порога [17].

Кроме того, обнаружено, что фосфорилирование NMDA-рецепторов, экспрессируемых в нейронах заднего рога спинного мозга, приводит к увеличению площади рецепции афферентных импульсов, что может лежать в основе повышенной восприимчивости болевых стимулов от интерорецепторов желудочно-кишечного тракта. Следовательно, потенциальной возможностью к снижению центральной гиперчувствительности может стать блокирование NMDA рецепторов в спинном мозге [17].

Изучаются также другие пути влияния на болевую импульсацию, такие как воздействие на ваниллоид-рецепторные ионные каналы, кислоточувствительные ионные каналы, P2X-пуринорецепторы, холецистокининовые рецепторы (CCR), рецепторы брадикинина и простагландинов, рецепторы глутамата, периферические опиоидные рецепторы и др. [41]. Наибольший практический интерес представляют агонисты периферических опиоидных рецепторов, так как они способны обеспечивать висцеральную анальгезию без проникновения через гематоэнцефалический барьер [17].

Список литературы

1. Буеверов О.А., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита // Фарматека. — 2006. — № 1. — С. 22–27.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 2. — С. 43–48.
3. Маев И.В., Трухманов А.С. Лекарственная терапия неэрозивной рефлюксной болезни // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 24. — С. 1402–1409.
4. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 41 с.
5. Шентулин А.А. Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 6. — С. 81–85.
6. Arvanitakis C., Nikopoulos A., Theoharidis A. et al. Cisapride and ranitidine in the treatment of gastroesophageal reflux disease — a comparative randomized double-blind trial // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1993. — Vol. 7, N 6. — P. 635–641.
7. Barrison A.F., Jarbe L.A., Weinberg M.D. et al. Patterns of proton pump inhibitors in clinical practice // Am. J. Med. — 2001. — Vol. 111. — P. 469–473.
8. Bell N.J., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate

Перспективной областью считается изучение тахикининов, экспрессируемых чувствительными нейронами в спинном мозге. Тахикинины представлены субстанцией P, нейрокининами A и B, нейропептидом K. У пациентов, резистентных к ИПП, антагонисты тахикинина могут быть использованы в будущем с целью висцеральной анальгезии [17].

Широко обсуждаются возможности влияния на защитные факторы слизистой оболочки пищевода (простагландин E2, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста α) [41]. Изучаются также антагонисты гастриновых ССК2-рецепторов, ингибирующих гастрин-опосредованную кислотопродукцию: наиболее известный препарат этой группы итриглумид проходит клинические испытания [5, 41]. В перспективе разработка антисекреторных препаратов, эффект которых опосредован через молекулу оксида азота. Большое значение придается внедрению в практику агентов, связывающих компоненты желчи [5, 41].

Заключение

Таким образом, в терапии ГЭРБ остается еще много нерешенных задач и вопросов. Усилия ученых направлены на разработку новых все более эффективных препаратов, во время как лечащие врачи должны сконцентрировать свое внимание на правильном и рациональном использовании уже имеющегося арсенала лекарственных средств и по возможности на выявлении причин отсутствия ответа на терапию у каждого пациента с сохраняющимися жалобами.

- acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease // Digestion. — 1992. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 59–67.
9. Carlsson R., Dent J., Watts R. et al. Gastroesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 10. — P. 119–124.
10. Crawley J.A., Schmitt C.M. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medications? Results of the Patient Unmet Needs Study // J. Clin. Outcomes Manag. — 2000. — Vol. 7. — P. 29–34.
11. Dean B.B., Gano A.D.Jr., Knight K. et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 2. — P. 656–664.
12. DeVault K.R., Castell D.O. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 190–200.
13. Drossman D. Rome III: The functional gastrointestinal disorders. — 3rd ed. — McLean, VA: Degnon Associates, Inc., 2006. — P. 369–418.
14. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41. — P. 131–137.
15. Fass R., Murthy U., Hayden C.W. et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30

- mg twice a day in symptom control of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy – a prospective, randomized, multi-centre study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1595–603.
16. *Fass R., Shapiro M., Dekel R.* et al. Systematic review: proton pump inhibitor failure in gastroesophageal reflux disease – where next? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P. 79–94.
 17. *Fass R., Sifrim D.* Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors // *Gut.* – 2009. – Vol. 58. – P. 295–309.
 18. *Frieling T.* Anti reflux therapy – more than acid reduction // *Internist (Berl).* – 2004. – Vol. 45. – P. 1364–1369.
 19. *Furuta T., Shirai N., Watanabe F.* et al. Effect of cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72. – P. 453–460.
 20. *Galmiche J.P., Barthelemy P., Hamelin B.* Treating the symptoms of gastroesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997. – Vol. 11, N 4. – P. 765–773.
 21. *Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J.* et al. Suboptimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1473–1477.
 22. *Guslandi M., Testoni P.A., Passaretti S.* et al. Ranitidine vs metoclopramide in the medical treatment of reflux esophagitis // *Hepatogastroenterology.* – 1983. – Vol. 30, N 3. – P. 96–98.
 23. *Handa M., Mine K., Yamamoto H.* et al. Antidepressant treatment of patients with diffuse esophageal spasm: a psychosomatic approach // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 28. – P. 228–232.
 24. *Hatlebakk J.G., Katz P.O., Camacho-Lobato L.* et al. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1267–1272.
 25. *Hershovici T., Fass R.* Nonerosive Reflux Disease (NERD) – An Update // *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2010. – Vol. 16, N 1. – P. 8–21, 39.
 26. *Hungin A.P.S., Rubin G., O’Flanagan H.* Factors influencing compliance in long-term proton pump inhibitor therapy in general practice // *Br. J. Gen. Pract.* – 1999. – Vol. 49. – P. 463–464.
 27. *Inadomi J.M., McIntyre L., Bernard L.* et al. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1940–1944.
 28. *Miwa H., Mino T., Hojo M.* et al. Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastroesophageal reflux diseases // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (suppl. 1). – P. 112–117.
 29. *Modlin, Hunt, Malfertheiner* et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – The Vevey NERD Consensus Group // *Digestion.* – 2009. – Vol. 80. – P. 74–88.
 30. *Nagahara A., Miwa H., Mino T.* et al. Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 40. – P. 891–895.
 31. *Orr W.C.* Reflux events and sleep: are we vulnerable? // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2006. – Vol. 8. – P. 202–207.
 32. *Pazzi P.* et al. Bile reflux gastritis in patients without prior gastric surgery: therapeutic effects of ursodeoxycholic acid // *Curr. Ther. Res.* – 1989. – Vol. 45. – P. 476–487.
 33. *Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A., Castell D.O.* Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 763–767.
 34. *Pezanoski J., Guanaratnam N., Cowen M.* Correct and incorrect dosing of proton pump inhibitors and its impact on GERD symptoms // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124 (suppl.). – P. 128.
 35. *Ramirez B., Richter J.E.* Review article: promotility drugs in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1993. – Vol. 7, N 1. – P. 5–20.
 36. *Reddy H., Staahl C., Arendt-Nielsen L.* et al. Sensory and biomechanical properties of the esophagus in non-erosive reflux disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 432–440.
 37. *Tack J., Koek G., Demedts I.* et al. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett’s esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 981–989.
 38. The Gallup Organization. The 2000 Gallup Study of Consumers’ Use of Stomach Relief Products. – Princeton: Gallup Organization, 2000.
 39. *Trimble K.C., Pryde A., Heading R.C.* Lowered esophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastroesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD // *Gut.* – 1995. – Vol. 37. – P. 7–12.
 40. *Tutuian R., Katz P.O., Castell D.O.* Nocturnal acid breakthrough, drugs and bugs // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 441–463.
 41. *Wolfe M.M., Lowe R.C.* Investing in the Future of GERD // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41. – P. 209.
 42. *Yuan Y., Hunt H.* Evolving issues in the management of reflux disease? // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 25, N 4. – P. 342–351.
 43. *Yuan Y., Hunt R.H.* Intra-gastric acid suppressing effect of proton pump inhibitors twice daily at steady state in healthy volunteers: evidence of an unmet need? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103 (suppl 1). – P. 50. Abstract #128.
 44. *Yuan Y., Hunt R.H.* Intra-gastric pH holding time pH <3 at steady state in healthy volunteers (HV) after once daily PPIs: a predictor for low erosive esophagitis (EE) healing rates? // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136 (suppl.). Abstract #M1900.
 45. *Yuan Y., Vinh B., Hunt R.H.* Nonhealed rate of moderate-severe (LA Classification Grade C and D) erosive esophagitis after 4–8 weeks proton pump inhibitors (PPIs): evidence of an unmet need // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136 (suppl.). Abstract #M1893.

УДК 612.34/36.015.3

Рециркуляция ферментов пищеварительных желез

Г.Ф. Коротько

(МУЗ «Городская больница № 2, Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение»)

Recirculation of digestive enzymes

G.F. Korotko

Цель обзора. Предоставить данные литературы и обобщить накопленный автором и его сотрудниками экспериментальный и клинический материал о механизмах транспорта ферментов пищеварительных желез в системный кровоток, процессе рекреции ферментов пищеварительными железами в полость пищеварительного тракта и функциональной роли циркулирующих с кровотоком гидролитических ферментов.

Основные положения. Пищеварительные железы экзосекретируют два пула гидролитических ферментов: вновь постпрандиально синтезированные и рекретированные ими из кровотока, в который они транспортируются тремя механизмами – эндосекретия glanduloцитов, резорбция гидролаз из протоковой системы желез и тонкой кишки. Выключаемые из циркуляции путем рекреции ферменты принимают участие в процессе желудочно-кишечного пищеварения и выполняют сигнальную роль в модуляции секреторной, моторной и абсорбционной функций органов пищеварительного тракта. Циркуляция и рекреция ферментов, многократное использование их в пищеварительном процессе соответствуют принципу энергетической и пластической экономизации в реализации пищеварительных функций.

Заключение. Принцип enteroгепатической циркуляции желчных кислот в более широком плане повторен в межорганный рециркуляции гидролитических ферментов пищеварительных желез, обеспечивающих пищеварительный процесс, а посредством сигнальной роли ферментов – интеграцию и адаптацию функций органов пищеварительного тракта путем модулирующих влияний на них.

Ключевые слова: ферменты пищеварительных желез, экзосекретия, эндосекретия, рекреция, резорбция, рециркуляция ферментов, физиологическая роль.

The aim of review. To present literature data and to generalize accumulated by the author and his employees experimental and clinical material on the mechanisms of enzyme transport to systemic blood flow, process of recretion of enzymes by digestive glands in the lumen of gut and the functional role of circulating hydrolases.

Original positions. Digestive glands exosecrete two pools of hydrolases: postprandially de novo synthesized and recreted from blood circulation, to which they are transported by three mechanisms – endosecretion of glandular cells, resorption of hydrolases from ductal system of the glands and the small bowel. Enzymes, being switched off from circulation by recretion, are involved in gastro-intestinal digestion and carry out a signal role in modulation of secretory, motor and absorptive functions of the gut. Circulation and recretion of enzymes, their reutilization in alimentary process fit into principle of energetic and plastic economization in alimentary functions.

Conclusion. The principle of enterohepatic circulation of bile acids in general view is repeated at interorgan recirculation of hydrolases of the digestive glands providing process of digestion, and by enzyme signaling – integration and adaptation of functions of the gut organs by modulating effects.

Key words: enzymes of digestive glands, exosecretion, endosecretion, recretion, resorption, recirculation of enzymes, physiological role.

Коротько Геннадий Феодосьевич – доктор биологических наук, профессор, научный консультант МУЗ «Городская больница № 2, Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение». Контактная информация для переписки: Korotko@ Rambler.ru; 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6, корп. 2

Пищеварительный тракт не только переваривает нутриенты принятой пищи и образовавшиеся в результате ферментного гидролиза продукты, поставляет их во внутреннюю среду организма, где они удовлетворяют его пластические и энергетические потребности, но и участвует в межорганным транспорте и гидролизе эндогенных нутриентов (эндогенное питание) и физиологически активных веществ. В открытии и последовательном изучении данных процессов приоритет принадлежит отечественной научной школе И.П. Разенкова – Г.К. Шлыгина [24, 27, 28].

Происхождение в циркулирующей крови ферментов пищеварительных желез

За пределами непосредственных интересов названной школы в проблеме межорганным транспорта веществ остались ферменты секретов пищеварительных желез. Мы причастны к разработке данной проблемы полвека, со времени основания А.М. Уголевым экскреторной теории происхождения секреторных процессов [25], к которой он обращался и в последующих трудах [26]. Суть теории состоит в том, что внешняя и внутренняя секреция экзокринных и эндокринных желез произошла в процессе эволюции от экскреции клетками продуктов их метаболизма.

Установлено, что специализированные секреторные клетки (гланулоциты) выделяют синтезированные ими специфические продукты не строго полярно. Так, ферментсинтезирующие гланулоциты пищеварительных желез транспортируют основное количество ферментов экзокринно через апикальные мембраны в протоки желез и полость пищеварительного тракта, некоторое количество ферментов через базолатеральные плазматические мембраны переносится в межклеточное пространство, а оттуда в лимфатические и кровеносные капилляры, т. е. *эндосекретируется*. Это один из путей происхождения в крови ферментов пищеварительных желез, которые поэтому и называют дуакринными [32], т. е. *экзоэндокринными*. Есть гланулоциты, которые синтезируют и гидролитические ферменты, и гормоны [5].

Вторым путем происхождения гидролаз в крови считается транспорт их из протоков пищеварительных желез («уклонение» ферментов). Этот путь в норме трансцеллюлярный, поскольку межклеточные контакты гланулоцитов не проницаемы для белков, коими являются гидролазы [23]. Межклеточный парацеллюлярный транспорт гидролаз происходит при нарушении этих контактов высоким интрадуктальным давлением секрета и ферментном или ином повреждении ткани железы [9]. Но есть мнение, что парацеллюлярный транспорт гидролаз имеет место и в норме при

интактных протоках [4, 10]. Это *протоковая резорбция* ферментов.

Третьим путем поставки ферментов пищеварительных желез в кровь назван их транспорт из тонкой кишки и определен ее основной отдел – подвздошная кишка. Это *кишечная резорбция*. Указанный путь до недавнего времени отвергался и к числу аргументов относились непроницаемость эпителиального пласта кишечной слизистой для пищевых белков и почти отсутствие ферментов в дистальных отделах кишечника и кале, ибо они гидролизуются панкреатическими, кишечными и бактериальными протеазами. Однако веских доказательств этого популярного постулата нет и ферменты кишечного химуса – это не пищевые белки, а сигнальные молекулы. Они, освободившись от переваренного субстрата, могут транспортироваться через кишечную слизистую в кровяные сосуды, и потому большинство их, всосавшись [42], практически отсутствуют в кишечном содержимом дистальнее подвздошной кишки. Эластаза и химотрипсिनogen составляют в этом плане исключение, и поэтому их содержание в кале информативно в отношении панкреатической экзокреции.

Названо несколько механизмов переноса протеиназ (надо полагать, и других гидролаз) через кишечный барьер [4]: 1) рецепторно опосредованный эндоцитоз (пиноцитоз); 2) пиноцитоз в отсутствие специфических рецепторов к всасываемым белкам; 3) эндоцитоз через М-клетки кишечника; 4) парацеллюлярная диффузия. Заметим, что лигандами в пиноцитозе могут быть ферменты, действующие на энзим-активируемые рецепторы, в том числе *протеиназо-активируемые рецепторы* (ПАР); лигандами почти вездесущих ПАР выступают и пептидные фрагменты протеиназ [39, 44]. Отметим также, что апикальные и базолатеральные цитоплазматические мембраны эпителиоцитов подвздошной кишки имеют большое количество ПАР [30, 33, 36, 41, 45].

Есть сведения разных лет о всасывании из кишечника гидролаз, определяемом по включенным в них радионуклидным меткам и по каталитической активности [10, 42]. Так, 40% меченой протеазы всасывалось из двенадцатиперстной кишки в опытах на добровольце [42], такой же процент меченой протеазы всасывается в тонкой кишке крысы [43], указывается на 60% кишечного всасывания трипсина [30]. По сообщениям S.S. Rothman и соавт. [42], из тонкой кишки человека активно всасывается 50–65% и более меченых и немеченых амилазы и химотрипсина, по данным Н.С. Heinrich и соавт. [31] – 50–70% трипсина. Нами на вывернутых кусочках разных отделов тонкой кишки крыс *in vitro* отмечена резорбция амилазы, наиболее выраженная в дистальных отделах тонкой кишки, всасывание существенно повышалось желчными кислотами и

Нормальные уровни панкреатических ферментов в сыворотке крови здорового человека (для сравнения приведена концентрация трех гормонов) [32]

Название фермента, гормона	нг/мл	нМ
Экзокринные панкреатические белки в нормальной сыворотке крови человека		
Трипсин	300	12,5
Эластаза	70	2,7
Химотрипсин	25	1,0
Ингибитор панкреатического трипсина	11	1,8
Панкреатическая изоРНКаза	25	1,9
Панкреатическая изоамилаза	50	1,0
Панкреатическая липаза	130	2,6
Концентрация эндокринных гормонов (для сравнения)		
Глюкагон	0,1	0,02
Инсулин	0,25	0,04
Гормон роста	1	0,05

* По результатам, приведенным во многих источниках литературы, на которые сделаны ссылки в цитируемой статье.

аутожелчью [18]. По наблюдениям А.А. Алиева [1], из тонкой кишки в оттекающую от нее лимфу всасываются липаза, амилаза и мальтаза. В.К. Мазо [22] недавно опубликовал результаты анализа данных литературы и собственный экспериментальный материал, заключив работу утверждением о доказанности всасывания из кишечника сигнальных молекул гормонов, антигенов и ферментов.

Итак, эндосекреция, резорбция ферментов из протоков желез и полости тонкой кишки в лимфу и кровь доказана, хотя размеры эндосекреции, резорбции требуют уточнения адекватными методами в естественных условиях.

Гидролазы пищеварительных желез в крови

Содержание гидролаз в плазме крови здорового человека существенно выше, чем гормонов (см. таблицу) и значительно ниже, чем в секретах пищеварительных желез.

Циркулирующие с кровотоком гидролазы находятся в разных состояниях: зимогены и активированные протеиназы связаны и не связаны с ингибиторами, активные амилаза и липаза адсорбированы белками плазмы и форменными элементами крови или не адсорбированы.

Триптическая и подобная ей активность плазмы крови обеспечивается несколькими протеиназами, в том числе трипсином и химотрипсином, плазмином, тромбином, тромбокиназой, калликреином и др. Сложным трансформациям в крови подвержены панкреатические сериновые протеиназы — трипсин и химотрипсин. Прежде всего они связаны с ингибиторами. В плазме крови их около 10% от общего содержания белков. Основными ингибиторами протеиназ являются α_1 -ингибитор

протеиназ и α_2 -макроглобулин. Первый полностью инактивирует панкреатические протеиназы, а второй лишь ограничивает их способность расщеплять большинство высокомолекулярных белков [4]. Комплексы протеиназ с их ингибиторами обладают свойством лигандов ряда мембранных рецепторов, т. е. сохраняют свойства сигнальных молекул [4], могут расщеплять только некоторые низкомолекулярные белки, не подвергаются аутолизу и не проявляют антигенных свойств.

Амилазы плазмы крови происходят из нескольких источников [7], но в основном это панкреатическая (р) и слюнная (s) α -амилазы, каждая имеет несколько фенотипов. У здорового человека в плазме крови р- и s-амилаз примерно поровну, соотношение между ними существенно изменяется при патологии слюнных и поджелудочной желез [11]. Значительное количество амилаз крови связано с белками плазмы и форменными элементами и считается формой депонирования фермента в крови [7, 10, 11].

Липолитическая активность крови также имеет полиорганное происхождение [7, 11]. Пепсиногены плазмы крови происходят в основном из главных клеток желез фундо-корпорального (пепсиноген 1) и антрального (пепсиноген 2) отделов желудка. Определение их информативно в отношении числа клеток — продуцентов этих зимогенов.

В меньшей мере гидролазы главных пищеварительных желез периферической крови информативны о их функциональном состоянии, ибо ферментный гомеостазис поддерживается посредством ряда механизмов: рекреция гидролаз пищеварительными железами, ренальное и экстраренальное (потовые и молочные железы) выделение гидролаз из организма, их ингибция, инактивация, деградация сериновыми протеиназами.

Рассмотрение данных вопросов за пределами настоящей статьи, а непосредственное отношение к ним имеет рекреция ферментов пищеварительными железами.

Рекреция ферментов пищеварительных желез

Рекреция — это свойство, в разной мере присущее всем glandулоцитам, заключается в транспорте из кровотока и включении в состав экзосекрета веществ без существенного их изменения. Соответственно транспортированные таким образом вещества называются рекретами. В их роли выступают и ферменты, транспортируемые glandулоцитами из кровотока, будучи синтезированными другими рекретирующими glandулоцитами.

Рекреция является механизмом стабилизации состава цитоплазмы, в которую в некотором количестве посредством эндоцитоза из парацеллюлярной среды транспортировались продукты деятельности клеток, в том числе ферментсинтезирующих glandулоцитов. По нашим данным [9], белоксинтезирующие glandулоциты имеют выраженную способность рекретировать ферменты.

Так, слюнные железы человека и подопытных собак рекретируют эндогенную и экзогенную панкреатическую α -амилазы, пепсиноген, трипсиноген, ингибитор трипсина, кислотную и щелочную фосфатазы. Экспериментальные и клинические гипер- и гипоферментемии сопровождаются однонаправленным изменением рекреции ферментов (содержания и дебитов) слюнными железами. Пищевая и непищевая стимуляция саливации повышают рекрецию ферментов слюнными железами [9, 11].

В ротовой жидкости человека $\frac{2}{3}$ амилотической активности обеспечивается α -амилазой слюнных желез (s-амилазой) и $\frac{1}{3}$ — рекретируемой из крови р-панкреатической, амилазой, а в плазме крови амилотическая активность s- и р- α -амилаз разделена примерно поровну [11]. Амилотическая активность слюны околоушных слюнных желез существенно выше, чем слюны двух других пар желез (поднижнечелюстных и подъязычных), составляя 55–67% общей амилотической активности, остальное приходится на рекретируемую р-амилазу. Следовательно, рекреция ферментов пищеварительных желез из крови слюнными железами является нормальным физиологическим процессом, который может быть изменен при двусторонних подвижках ферментативной активности крови.

Для язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, как известно, характерны желудочная гиперсекреция, повышение уровня плазмопепсиногена и дебита уропепсиногена, панкреатическая гиперферментемия, что сопровождается повышением дебита и содержания пепсиногена и амилазы

в слюне околоушных желез [11]. У больных после резекции желудка резко снижены содержание и дебит пепсиногена в слюне трех пар слюнных желез [11]. При остром панкреатите значительно повышены амилотическая и липолитическая активность и дебит этих ферментов в слюне крупных слюнных желез [11]. В сыворотке крови больных острым панкреатитом многократно повышена активность р-амилазы и в 2 раза активность s-амилазы, при этом ротовая жидкость имеет повышенную общую амилотическую активность за счет возросших активностей р- и s-амилаз. Последнее мы связываем с индуцирующим влиянием рекретируемой р-амилазы на синтез и секрецию s-амилазы [11].

В серии наших ранних работ была показана рекреторная способность желудочных, особенно пилорических, желез, которые понижают секрецию пепсиногена после резекции фундо-корпоральной части желудка и вызванной этой операцией гипопепсиногемии. В опытах на собаках с изолированными фундальным и пилорическим желудочками была показана секреция ими амилазы и липазы в прямой зависимости от содержания этих ферментов в крови и секреторной активности желудочных желез. В экспериментах на собаках с изолированными желудочками большой и малой кривизны желудка отмечена большая рекреция амилазы железами малой кривизны, а рекреция липазы была примерно равной [9, 12]. Железы желудка человека натоцак секретируют пепсиноген, амилазу и липазу [12].

Коснемся проблемы рекреции ферментов поджелудочной железой. Длительное время ей занималась группа американских ученых [30–34, 40–42]. Недавно S.S. Rothman с коллегами подвели итог 25-летнего экспериментального труда в данном разделе панкреатологии [42]. На примере учета транспорта α -амилазы и химотрипсиногена А по включенной в них радиометке и путем определения каталитической активности гидролаз исследователи пришли к заключению об энтеро-панкреатической циркуляции синтезированных поджелудочной железой ферментов (опыты *in vitro* и *in situ* на кроликах и крысах). В этих экспериментах введенные в тонкую кишку и внутривенно ферменты спустя короткое время выделялись в составе панкреатического секрета. В процессе их транспорта glandулоцитами происходили торможение синтеза ими одноименного фермента и стимуляция синтеза другого фермента: если инстиллировалась амилаза, то рекреция ее увеличивалась и тормозился синтез, но нарастал синтез химотрипсиногена; при инстиляции химотрипсиногена увеличивалась его рекреция и тормозился синтез, но нарастал синтез амилазы.

В те же годы в другой лаборатории на одном добровольце был проведен эксперимент, в котором

меченый трипсин вводился в дистальную часть двенадцатиперстной кишки и в первые 20 мин он был обнаружен в панкреатическом экзосекрете (1% от всосавшегося фермента, а всосалось его из кишки 50–70%) [42]. Участие поджелудочной железы в рециркуляции трипсина подтверждено и в наблюдениях 5 больных. Скорость элиминации из крови разных ферментов и их изоформ была неодинаковой [42]. В зимогенном секрете из вирсунгова протока человека амилотическая активность на 7% обеспечивается α -амилазой слюнных желез (s-амилазой) [11, 13].

В составе желчи человека более 30 ферментов, около трети из них гидролазы — липаза, амилаза, щелочная и кислая фосфатазы, α -глюкозидаза, трипсиноген, энтеропептидаза, лейцинаминопептидаза и др. Активность их в печеночной и пузырной желчи может различаться, но в целом она невелика и по большинству гидролаз ниже, чем в плазме крови [17]. Происхождение гидролаз желчи разное, в том числе рекреторное [9, 17], о чем свидетельствует повышение активности и дебитов гидролаз желчи при увеличении активности гидролаз в крови после лигирования панкреатического протока и внутривенного введения желудочных и панкреатических гидролаз [17].

Значительное количество гидролаз рекретируется из кровотока тонкой кишкой, что доказано опытами на разных моделях *in vivo*, *in situ*, *in vitro*. Основной аргумент рекреторного происхождения гидролаз — повышение их содержания в составе компонентов кишечного сока в ранние сроки вызванной разными приемами гиперферментемии в хронических и острых экспериментах, а также высокая прямая корреляция между ферментативной активностью плазмы крови и кишечного сока в данных условиях [19, 28]. Экспериментальная гипоферментемия, как правило, снижала дебиты и активность гидролаз в составе кишечного сока [7, 9, 19, 28].

Описаны характерные морфологические трансформации кишечных эпителиоцитов в условиях экспериментальных гиперферментемий, свидетельствующие о повышении их транспортной (рекреторной) трансцеллюлярной активности путем пиноцитоза и синтетической активности. Последнее подтверждается тем, что в опытах сотрудников и руководителя данных работ (А.С. Пулатов) в повышенном количестве рекретировалась не только панкреатическая α -амилаза, но и кишечная γ -амилаза, синтез которой индуцировался в условиях панкреатической гиперферментемии, вызванной лигированием панкреатического протока или внутривенным введением α -амилазы [19].

Рециркуляция ферментов пищеварительных желез и ее физиологическая роль

По итогам анализа энтеропанкреатической циркуляции панкреатических ферментов S.S. Rothman и соавт. [42] сделали вывод, что поджелудочная железа при известных темпе, времени и энергетической стоимости синтеза ферментного белка не может обеспечить все количество постпрандиально экзосекретируемого количества ферментов, и эта часть суммарного пула не превышает 25–50%. Для обеспечения постпрандиально фактически выделяемого в двенадцатиперстную кишку за 3 ч количества ферментов требуется 60 ч протеосинтеза (необходимо 3 мин для синтеза одной молекулы амилазы), при этом 1 г ткани за 1 ч может синтезировать 0,67 мг пищеварительных ферментов. Для формирования одной пептидной связи белка необходимо 3,5 кДж/г энергии, а фактические энергетические затраты (выведенные по потреблению кислорода) могут обеспечить синтез только 4–15% фактически выделяемого в составе панкреатического экзосекрета ферментного белка. По заключению авторов, синтез гидролаз без многократного пополнения его всосавшимися из кишечника и циркулирующими с кровотоком ферментами не может обеспечить потребность в них в процессе кишечного пищеварения.

Данная энергосберегающая естественная технология, подобная энтерогепатической циркуляции у человека желчных кислот с 4–12 циклами за 1 сутки, снижает их синтез гепатоцитами до 10–12% всего выделяемого количества — 0,2–0,6 г, хотя за это время в кишку поступает 12–36 г желчных кислот при их общем пуле в организме 2,8–3,5 г, т. е. их синтезируется столько, сколько выводится из организма [13].

Циркулирующие с кровотоком гидролазы участвуют в обмене веществ организма и нами были отмечены анаболический эффект парентерально введенных пепсиногена, трипсиногена, амилазы и их включение в скелетные мышцы и органы пищеварения [16].

Рекретированные из крови в полость пищеварительного тракта гидролитические ферменты выполняют роль гидролаз нутриентов. Оба пула карбогидраз слюны (s- и p- α -амилазы и α -глюкозидаза) в составе пищевых комков, переведенных из полости рта в полость желудка, до инактивации этих карбогидраз соляной кислотой желудочного сока, в глубине пищевого желудочного содержимого ведут значимое для пищеварительного конвейера переваривание углеводов [12, 13]. Не исключено участие рекретируемых в составе желудочного сока гидролаз в желудочном пищеварении.

Оба пула ферментов панкреатического секрета (синтезированных заново и рекретированных)

участвуют в кишечном пищеварении, хотя доля участия в нем рекретированных гидролаз не определена. Показано, в том числе работами нашей лаборатории, что гидролиз крахмала в тонкой кишке осуществляется не только секретированной в двенадцатиперстную кишку в составе панкреатического сока α -амилазой, собственно кишечной γ -амилазой, но и рекретируемой тонкой кишкой из кровотока панкреатической α -амилазой [7, 19]. Названные примеры иллюстрируют участие рекретируемого из циркулирующего с кровотоком пула гидролаз в так называемом собственном пищеварении макроорганизма. Понятно, что нарушение рециркуляции гидролаз отрицательно скажется на деятельности всего пищеварительного конвейера.

Гидролазы пищеварительных желез из кровотока рекретируются и молочными железами в состав молока лактирующих женщин. В период грудного вскармливания детей гидролазы молока принимают участие в аутолитическом пищеварении — гидролизе нутриентов молока в еще не окончательно морфофункционально сформированном пищеварительном тракте ребенка [2, 6]. При снижении ферментного потенциала пищеварительных желез лактирующей женщины уменьшаются содержание и дебит гидролаз в составе ее молока по срокам лактации — самое высокое содержание гидролаз в молозиве резко понижается в переходном и зрелом молоке и становится

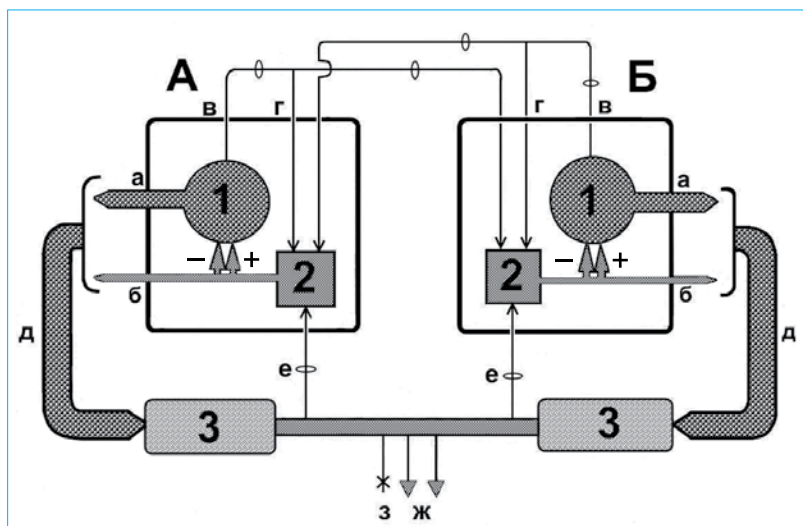
минимальным к завершению молочного вскармливания ребенка и лактации [6, 8, 13].

Получены экспериментальные и клинические данные об участии пищеварительных желез и циркулирующих с кровотоком их гидролаз в формировании гидролитической активности околоплодных вод. В учении об амниотрофном питании и аутолитическом пищеварении при нем постулируется определенная роль этих гидролаз. Они транспортируются плацентой из кровотока беременной женщины в околоплодные воды, в составе которых ферменты в результате глотания и дыхательных движений переходят в формируемый пищеварительный тракт плода во второй половине беременности [6, 8].

Еще одна роль транспортированных в кровотоки и циркулирующих в его составе ферментов — сигнальная. Она состоит в модуляции ферментовыделительной деятельности пищеварительных желез, а также других функций [3, 14, 15, 29, 35–39, 44–46]. Рассмотрение этих эффектов за пределами задач настоящего обзора. В нашей лаборатории многолетними экспериментальными исследованиями, обобщенными в нескольких статьях и монографиях [10, 12, 13], показано, что плазмопепсиноген усиливает экзосекрецию панкреатических ферментов, если она невелика, будучи стимулированной малыми дозами холестикотинина с секретинном, но панкреатическую гиперсекрецию, стимулированную высокими дозами

этих гормонов, плазмопепсиноген понижает [10]. Желудочная секреция, в первую очередь пепсиногена, усиливается эндо- и экзогенным трипсиногеном [20, 21].

Не останавливаясь в деталях на описанных ранее результатах этих экспериментов, правомочно сделать вывод об аргументированности сигнальной роли транспортированных в кровотоки и циркулирующих в его составе гидролитических ферментов, оказывающих модулирующее влияние в регуляции секреторной деятельности главных пищеварительных желез. Об этом же свидетельствуют приведенные выше результаты экспериментов S.S. Rothman на изолированных *in vitro* поджелудочных железах кроликов с изменением секреции панкреатических ферментов (амилазы и химотрипсиногена) в ответ на введение разного количества этих ферментов в инкубационный раствор, что по замыслу исследователей в разных вариантах моделировало концентрацию циркулирующих в кровотоке панкреатических ферментов.



Циркуляция гидролаз пищеварительных желез

А, Б — ферментосинтезирующие гандулоциты; 1 — синтез ферментов; а — экзосекреция ферментов; 2 — интрагандулярный пул подлежащих рекреции ферментов; б — рекреция ферментов; д — образованный двумя пулами ферментов (а, б) общий их экзосекреторный транспорт в полость пищеварительного тракта, в — эндосекреция ферментов в кровотоки; 3 — тонкокишечный химус; е — резорбция ферментов из полости тонкой кишки в кровотоки и транспорт из него в гандулоциты; г — транспорт ферментов из циркулирующего с кровотоком эндосекреторного пула гандулоцитами аутожелезы и иных пищеварительных желез; ж — ренальная и экстраренальная экскреция ферментов из кровотока; з — инактивация и деградация ферментов; θ — ферменты в кровотоке

В последние годы модулирующая роль протеиназ планомерно исследуется в связи с открытием протеиназо-активируемых рецепторов во многих органах многих физиологических систем, в том числе системы пищеварения. В одной из публикаций на эту тему протеиназы названы гормоноподобными веществами [39]. Мы же на основании полученных нами данных многочисленных экспериментов полагаем, что сигнальными модулирующими свойствами обладают не только протеиназы, но и амилаза и липаза, и спустя какое-то время, возможно, будут открыты воспринимающие их рецепторы, играющие совместно с рефлекторными и гормональными механизмами определенную роль в коррекции функций экзокретированными, а также эндосекретированными и резорбированными, циркулирующими с кровотоком и через пищеварительный тракт гидролитическими ферментами.

Заключение

Итак, как показано на рисунке, ферментсинтезирующие glanduloциты (А, Б) пищеварительных желез синтезируют (1) и экзокретируют (а) гидролитические ферменты в полость пищеварительного тракта. В составе экзосекрета есть и пул рекретируемых ферментов (б). Объединенные два пула гидролаз (д) производят полостной гидролиз нутриентов (з) в желудочно-кишечном тракте. Пул внутриклеточно депонированных ферментов (2) сформирован эндосекретированными в кровотоке ферментами (в) других желез и ферментами (г) аутожелезы, а также ферментами, резорбированными из тонкой кишки (е). Эндосекретированные (в) и резорбированные из

протоков желез и тонкой кишки ферменты (е), ферменты, циркулирующие в системном кровотоке, как и экзокретируемые гидролазы, обладают свойствами сигнальных молекул.

Из полости двенадцатиперстной кишки экзокретированные панкреатические гидролазы осуществляют саморегуляцию экзокреции ферментов поджелудочной железы по принципу селективного и генерализованного возвратного торможения, адаптируя секреторный процесс к нутритивному составу и свойствам дуоденального химуса [10, 13].

Эндосекретированные и резорбированные панкреатические гидролазы также обладают свойством ингибиторов экзокреции поджелудочной железы (что изображено на рисунке стрелками от тонкой стрелки «б» со знаком «-»). Как сказано выше, это относится к торможению экзокреции одноименного фермента, но при этом одновременно индуцируются синтез и экзокреция разноименного фермента (что изображено стрелками со знаком «+»).

В поддержании относительного постоянства содержания и активности гидролаз в кровотоке существенное значение имеет регулируемое удаление их посредством ренальных и экстраренальных механизмов экскреции (ж) и деградации молекул гидролаз под действием сериновых протеиназ крови и тканей (з).

Немаловажно, что протеиназы плазмы крови, связанные с их специфическими ингибиторами, утратив частично или полностью каталитические свойства, сохраняют свойства лигандов мембранных рецепторов glanduloцитов, лейомиоцитов и кишечных эпителиоцитов органов системы пищеварения [4].

Список литературы

1. Алиев А.А. Лимфа и лимфообращение у продуктивных животных – Л.: Наука, 1982. – 288 с.
2. Аршавский И.А., Немец М.П. О смене типов питания и пищеварения в онтогенезе // Успехи физиол. наук. – 1996. – Т. 27, № 1. – С. 109–129.
3. Благovidов Д.Ф., Саркисов Д.С. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы в эксперименте. – М.: Медицина, 1976. – 156 с.
4. Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Терзов А.И. О механизмах лечебного действия полиэнзимных препаратов // Мистецтво лікування. – 2005. – № 4 (20).
5. Елецкий Ю.К., Яглов В.В. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. – М.: Наука, 1978. – 165 с.
6. Колодкина Е.В., Камакин Н.Ф. Гомеостаз инкретируемых ферментов у женщин при беременности и в период грудного вскармливания. – Киров: Кировская ГМА, 2008. – 156 с.
7. Коротко Г.Ф. Ферменты пищеварительных желез в крови (Очерки о ферментном гомеостазе). – Ташкент: Медицина, 1983. – 212 с.
8. Коротко Г.Ф. Деятельность органов пищеварения и ее особенности при физиологической беременности // Бордули Г.М., Шехтман М.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных. – М.: Триада-Х, 1997.
9. Коротко Г.Ф. Рекреция ферментов и гормонов экзокринными железами // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 2. – С. 21–32.
10. Коротко Г.Ф. Секреция поджелудочной железы. – 2-е доп. изд. – Краснодар: Изд. КГМУ, 2005. – 312 с.
11. Коротко Г.Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики. – М.: Изд. Дом «Академия естествознания», 2006. – 192 с.
12. Коротко Г.Ф. Желудочное пищеварение. – Краснодар: Изд. ООО БК «Группа Б», 2007. – 256 с.
13. Коротко Г.Ф. Пищеварение – естественная технология. – Краснодар: Изд. Эдви, 2010. – 304 с.
14. Коротко Г.Ф. Сигнальная и модулирующая роль ферментов пищеварительных желез // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 4–13.
15. Коротко Г.Ф., Алейник В.А., Курзанов А.Н., Хамракулов Ш.Х. Трипсиноген как модификатор пептидергических влияний на секрецию желудка и поджелудочной железы // Физиол. журн. им. М.И. Сеченова. – 1996. – Т. 82, № 8–9. – С. 87–95.
16. Коротко Г.Ф., Камакин Н.Ф. Анаболические влияния парентерально вводимых гидролаз пищеваритель-

- ных желез // Физиол. журн. СССР. — 1978. — Т. 64, № 9. — С. 1283–1291.
17. *Коротко Г.Ф., Курзанов А.Н.* Выделение амилазы и липазы в составе желчи // Физиол. журн. СССР. — 1978. — Т. 64, № 1. — С. 81–89.
 18. *Коротко Г.Ф., Курзанов А.Н., Лемешкина Г.С.* и др. О возможности кишечной резорбции панкреатических гидролаз // Мембранное пищеварение и всасывание. — Рига: Зинатне, 1986. — С. 61–63.
 19. *Коротко Г.Ф., Пулатов А.С.* Зависимость амилолитической активности тонкой кишки от амилолитической активности крови // Физиол. журн. СССР. — 1977. — Т. 66, № 8. — С. 1180–1187.
 20. *Коротко Г.Ф., Сухотерин В.Г.* Стимулирующее влияние трипсиногена на ферментовыделительную деятельность желез желудка // Физиол. журн. СССР. — 1979. — Т. 66, № 3. — С. 449–455.
 21. *Коротко Г.Ф., Сухотерин В.Г.* Желудочная секреция при транспозиции протока поджелудочной железы в тощую кишку // Физиол. журн. СССР. — 1980. — Т. 66, № 9. — С. 1393–1399.
 22. *Мазо В.К.* Всасывание белковых антигенов и пищевая аллергия // *Ногаллер А.М., Гуцин И.С., Мазо В.К., Гмошинский И.В.* Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. — М.: ОАО «Изд. Медицина», 2008. — С. 93–117.
 23. *Пермяков Н.К., Подольский А.Е., Тумова Г.П.* Ультроструктурный анализ секреторного цикла поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1973. — 238 с.
 24. *Разенков И.П.* Новые данные по физиологии и патологии пищеварения (лекции). — М.: Изд. АМН СССР, 1948. — 463 с.
 25. *Уголев А.М.* Пищеварение и его приспособительная эволюция. — М.: Высшая школа, 1961. — 306 с.
 26. *Уголев А.М.* Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. — Л.: Наука, 1985. — 544 с.
 27. *Шлыгин Г.К.* Межорганный обмен нутриентами и пищеварительная система. — М.: Изд. Мосгосгрн. ун-та, 1997. — 136 с.
 28. *Шлыгин Г.К.* Роль пищеварительной системы в обмене веществ. — М.: Синергия, 2001. — 232 с.
 29. *Dery O., Corvera C.U., Steinhoff M., Bunnett N.W.* Proteinase-activated receptors: novel mechanisms of signaling by serine proteases // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — P. 1429–1452.
 30. *Götze H., Rothman S.S.* Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism // *Nature.* — 1975. — Vol. 257. — P. 607–609.
 31. *Heinrich H.C., Gabbe E.E., Briiggeman L.* et al. Enteropancreatic circulation of trypsin in man // *Klin. Wschr.* — 1979. — Vol. 57. — P. 1295–1297.
 32. *Iseman L., Liebow C., Rothman S.* The endocrine secretion of mammalian digestive enzymes by exocrine glands // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. 223–232.
 33. *Iseman L.D., Rothman S.S.* Diffusion-like processes can account for protein secretion by the pancreas // *Science.* — 1979. — Vol. 204. — P. 1212–1215.
 34. *Iseman L.D., Rothman S.S.* Transpancreatic transport of digestive enzyme // *Biochim. et Biophys. Acta.* — 1979. — Vol. 585. — P. 321–332.
 35. *Kawabata A., Kinoshita M., Nishikawa H.* et al. The protease-activated receptor-2 agonist induces gastric mucus secretion and mucosal cytoprotection // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107. — P. 1443–1450.
 36. *Kawabata A., Kuroda R., Nagata N.* et al. In vivo evidence that protease-activated receptors 1 and 2 modulate gastrointestinal transit in the mouse // *Br. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 133. — P. 1213–1218.
 37. *Kawabata A., Matsunami M., Sekiguchi F.* Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review. // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 153. — P. 230–240.
 38. *Ossovskaya V.S., Bunnett N.W.* Protease-activated receptors: Contribution to physiology and disease // *Physiol. Rev.* — 2004. — Vol. 84. — P. 579–621.
 39. *Ramachandran R., Hollenberg M.D.* Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 153. — P. 263–282.
 40. *Rothman S.S.* The digestive enzymes of the pancreas: a mixture of inconstant proportions // *Ann. Rev. Physiol.* — 1977. — Vol. 39. — P. 373–389.
 41. *Rothman S.S.* Passage of proteins through membranes — old assumptions and new perspectives // *Am. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 238. — P. 391–402.
 42. *Rothman S.S., Liebow C., Iseman L.* Conservation of digestive enzymes // *Physiol. Rev.* — 2002. — Vol. 82. — P. 1–18.
 43. *Seifert I., Ganser R., Rendel W.* Die resorption eines proteolytischen Enzyms pflanzlichen Ursprunges aus dem Magen-Darm-Trakt in das Blut und die Lymphe von Erwachsenen // *Z. Gastroenterol.* — 1979. — Vol. 17, N 1. — P. 1–8.
 44. *Vergnolle N.* Review article: proteinase-activated receptors novel signals for gastrointestinal pathophysiology // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 257–266.
 45. *Vergnolle N.* Clinical relevance of proteinase-activated receptors (PARs) in the gut // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 867–874.
 46. *Yoshida N., Yoshikawa T.* Basic and translational research on proteinase-activated receptors: Implication of proteinase/proteinase-activated receptor in gastrointestinal inflammation // *J. Pharmacol. Sci.* — 2008. — Vol. 108. — P. 415–421.

УДК 616.33-008.13-092

Роль депрессии в формировании симптомов функциональной диспепсии

Д.Б. Колесников, С.И. Рапопорт, Л.А. Вознесенская, М.И. Расулов
(Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова)

Role of depression in development of functional dyspepsia symptoms

D.B. Kolesnikov, S.I. Rapoport, L.A. Voznesenskaya, M.I. Rasulov

Цель исследования. Выявить роль психической патологии, в частности депрессивных расстройств, в формировании симптомов функциональной диспепсии.

Материал и методы. Обследованы 53 пациента с жалобами на боли, жжение, тошноту, отрыжку, вздутие живота, раннее насыщение, тяжесть и переполнение в области эпигастрия. Для верификации диагноза «функциональная диспепсия» все обследованные согласно результатам эзофагогастродуоденоскопии были разделены на две группы. В первую группу вошли 18 больных, у которых наличие диспептических жалоб соответствовало эндоскопической картине (эрозивный эзофагит, эрозивный гастродуоденит). Данная группа в дальнейшем была исключена из исследования. Вторая группа (35 человек) была представлена пациентами с функциональной диспепсией, у которых клинические проявления заболевания не могли быть полностью объяснены выявленными органическими изменениями *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) – недостаточность кардии, атрофический и поверхностный гастрит.

Результаты. Психопатологическое и психодиагностическое исследования показали, что у всех пациентов с функциональной диспепсией были выявлены симптомы тревоги и признаки депрессивного расстройства. При этом депрессия средней тяжести определялась у 20 (57,1%) больных, тяже-

Aim of investigation. To reveal a role of a psychological distress, in particular depressive disorders, in development of symptoms of functional dyspepsia.

Material and methods. Overall 53 patients with complaints of pain, burning, nausea, eructation, flatulence, early satiety, heaviness and distension in epigastrium were investigated. For verification of the «functional dyspepsia» diagnosis all patients were divided into two groups according to results of esophagogastroduodenoscopy. The first group included 18 patients at whom presence of dyspeptic complaints conformed the endoscopic pattern (erosive esophagitis, erosive gastroduodenitis). This group has been excluded from the further study. The second group (35 patients) has been represented by patients with functional dyspepsia at whom clinical symptoms could not be completely explained by the revealed organic changes of *gastro-intestinal tract* (GIT) – lower esophageal sphincter incompetence, atrophic and superficial gastritis.

Results. Psychopathologic and psycho-diagnostic investigations have shown, that at all patients with functional dyspepsia symptoms of anxiety and depressive disorder have been revealed. Thus moderate depression was detected in 20 (57,1%) patients, severe depression – in 15 patients (42,9%). The level of anxiety by Spielberger scale in 11 patients was in the range of 31–45 points that indicates moderate degree of anxiety, while in 9 patients the anxiety reached severe degree (>46 points).

Колесников Дмитрий Борисович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории «Хрономедицина и новые технологии в клинике внутренних болезней» ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: 119992, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4

Рапопорт Семен Исаакович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией «Хрономедицина и новые технологии в клинике внутренних болезней» ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Вознесенская Лидия Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории «Хрономедицина и новые технологии в клинике внутренних болезней» ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Расулов Магомед Исламович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории «Хрономедицина и новые технологии в клинике внутренних болезней» ПМГМУ им. И.М. Сеченова

лая депрессия – у 15 (42,9%). Уровень тревоги по шкале Спилбергера у 11 больных был в пределах 31–45 баллов, что свидетельствовало об умеренной степени тревоги, в то время, как у 9 обследованных тревога достигала выраженной степени (>46 баллов).

Выводы. Полученные данные позволяют в достаточной степени достоверно судить о том, что у пациентов с функциональной диспепсией симптомокомплекс нарушений со стороны ЖКТ формируется за счет клинических проявлений депрессивного расстройства и тревоги.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, психические расстройства, депрессия, тревога.

Conclusions. Obtained data allow to judge quite convincingly that at patients with functional dyspepsia the symptom-complex of disorders related to GIT develops due to clinical manifestations of depression and anxiety.

Key words: functional dyspepsia, psychological disorders, depression, anxiety.

В современной международной классификации болезней МКБ-10 диспепсия выделена в самостоятельную единицу К30. Стоит отметить, что в данном случае речь идет о некоем болезненном состоянии, которое объединяет ряд характерных признаков. Так, понятие «диспепсия» формулируется как симптомокомплекс, включающий боль и жжение в подложечной области, тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение, вздутие живота, тошноту, рвоту, отрыжку и другие симптомы [2]. Очевидно, сочетание вышеуказанных симптомов может быть обусловлено целым рядом причин, и МКБ-10 указывает их в следующем порядке: диспепсия может быть аллергическая, врожденная, желудочно-кишечная, профессиональная, рефлексорная, функциональная, что создает еще больше проблем для конкретизации понимания этой нозологической формы. Для упрощения ситуации принято разделение данного состояния на органическую диспепсию, обусловленную инструментально и лабораторно подтвержденными заболеваниями *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), и *функциональную* (неязвенную) *диспепсию* (ФД) в случаях, когда заболевания обнаружить не удается.

Данный подход значительно облегчает тактику лечения с учетом патогенетических механизмов болезней, вызвавших состояние диспепсии. Однако при этом остается ряд нерешенных вопросов. В частности, отсутствие грубой органической патологии, определяющей симптоматику ФД, не дает возможности сформировать тактику лечения таких больных. В то же время дискуссия об этиологии и патогенезе функциональной диспепсии в основном затрагивает проблему наибольшей значимости того или иного фактора в развитии симптомов, не определяя сущности заболевания.

S. Cucchiara с соавт. [10–12] в ряде работ, посвященных электрогастрографии при ФД, показали, что для таких симптомов, как тошнота, ощущение переполнения в желудке, быстрое насыщение, боли в эпигастрии соответствуют резкие изменения на электрогастрограмме – от

брадикастрии к тахикастрии. В. Pfaffenbach [20] на основании сравнения различной органической патологии ЖКТ указывает на значительно большую долю случаев тахикастрии среди больных с функциональной диспепсией, чем у больных с язвенной болезнью, онкологическими поражениями желудка и др. В свою очередь, 8-недельный курс лечения препаратом цизаприд нормализовал моторику желудка, что привело к полной редукции симптомов ФД. Двойное слепое исследование S.F. Wood с соавт. [23] также доказало эффективность прокинетики цизаприда у 11 пациентов с диспепсией по сравнению с плацебо.

В свою очередь, Я.С. Циммерман [6], указывая на ведущую роль нарушений моторики желудка в формировании симптомов функциональной диспепсии, утверждает, что единственным твердо установленным патогенетическим фактором является изменение двигательной (моторно-эвакуаторной) функции желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК). По мнению автора, «симптомы функциональной диспепсии формируются с возникновением дисритмии желудка после приема пищи. Большое значение имеет также расстройство «аккомодации», т. е. отсутствие расслабления его проксимальных отделов, ведущее за собой повышение интрагастрального давления, что и ведет к дискомфорту и болевым ощущениям».

Другим направлением в исследовании патогенеза функциональной диспепсии является изучение роли инфекции *Helicobacter pylori*, вопрос об участии которой в формировании симптомов сохраняется до настоящего времени. Так, проведенное I. Nova Reyes с соавт. [19] в 2010 г. исследование показало, что эрадикация микроорганизма значительно улучшила состояние пациентов. Это позволило авторам косвенно судить о непосредственном участии *H. pylori* в формировании симптомов. Однако еще в 2001 г. J. Hammer с соавт. [15] поставили под сомнение значение эрадикации при функциональной диспепсии, указывая на ее малую эффективность и отсутствие приводимых в исследованиях достоверных дан-

ных о том, что *H. pylori* вызывает функциональную диспепсию. Подобное заключение сделал позже и L.E. Mazzoleni с соавт. [17], который на выборке из 91 пациента обнаружил недостаточную эффективность эрадикационной терапии при ФД и отсутствие связи между инфицированием *H. pylori* и симптомами заболевания.

В научной литературе обсуждается также роль пептического фактора. Так, S.J. Veldhuyzen van Zanten [22] в своем обзоре пишет об эффективности ингибиторов протонной помпы при лечении рассматриваемой категории больных. Однако Я.С. Циммерман [6], анализируя предыдущие исследования, не нашел убедительных данных о влиянии пептического фактора на формирование симптомов ФД. Из всех причин, влияющих на ее развитие, доказана роль только табакокурения.

Дискуссия о причинах и развитии функциональной диспепсии длится до сих пор. Вместе с тем публикации последних лет [8, 13, 16, 18] показали, что проблема этиологии, патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания до сих пор рассматривается в рамках традиционных направлений. При этом большинство авторов приходят к выводу о необходимости комплексного лечения, которое, как правило, осуществляется методом подбора и в большей степени носит эмпирический характер, на что указывают D.Y. Graham и M.J. Ruge [14].

Таким образом, к настоящему времени не удалось выделить ведущего этиологического фактора в патогенезе формирования симптомов функциональной диспепсии, так же как определить наиболее эффективные подходы к терапии этого заболевания.

С нашей точки зрения, необходимо выделить ряд сообщений, касающихся психического состояния пациентов с ФД. Так, E.J. Bennet с соавт. [9] после проведенного психологического обследования 28 пациентов с ФД указали на взаимосвязь снижения скорости эвакуации из желудка с хроническими стрессовыми нагрузками, попытками больных сдерживать раздражение, гнев, со стремлением «собраться с духом» перед неблагоприятными обстоятельствами. J.E. Richter [21] установил, что для пациентов с ФД характерны повышенная тревожность, склонность к депрессии и невротизм. Однако при этом автору не удалось выявить характерный индивидуальный психологический профиль реакции этих пациентов на острый стресс.

В свою очередь, В.В. Марилов [5], выделяя из всех психосоматических заболеваний ЖКТ так называемые «гастралгии», дает подробное описание психического профиля больных с этими состояниями, где выделяет такие личностные особенности, как повышенная тревожность и неуверенность в своих силах, ранимость, неспособность проявить свои эмоции, ригидность и упрямство.

При этом подчеркивается, что возникновению болезни предшествовали длительные стрессовые нагрузки.

На необходимость учета психических механизмов в возникновении функциональной диспепсии указывают Я.С. Циммерман [6] и А.А. Шептулин [7], отмечающие значительное ускорение редукции симптомов ФД при использовании в комбинированной терапии, наряду с прокинетиками и ингибиторами протонной помпы, антидепрессантов.

С целью уточнить распространенность психических расстройств, их синдромальную характеристику, степень выраженности, а также роль психопатологических симптомов в формировании жалоб при ФД было проведено данное исследование.

Материал и методы исследования

Критерием включения в исследование было наличие клинических симптомов ФД.

Критерии исключения: выявление при инструментальном обследовании органической патологии (язвенная болезнь, эрозивные поражение слизистой оболочки желудка, ДПК, пищевода, опухоли органов ЖКТ, заболевания печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, кишечника), наличие сопутствующей патологии внутренних органов.

При обследовании пациентов использовались следующие методы: клинические, лабораторные, эндоскопический, ультразвуковой, клинко-психопатологический и психодиагностический (с использованием шкал депрессии CES-D и тревоги Спилбергера).

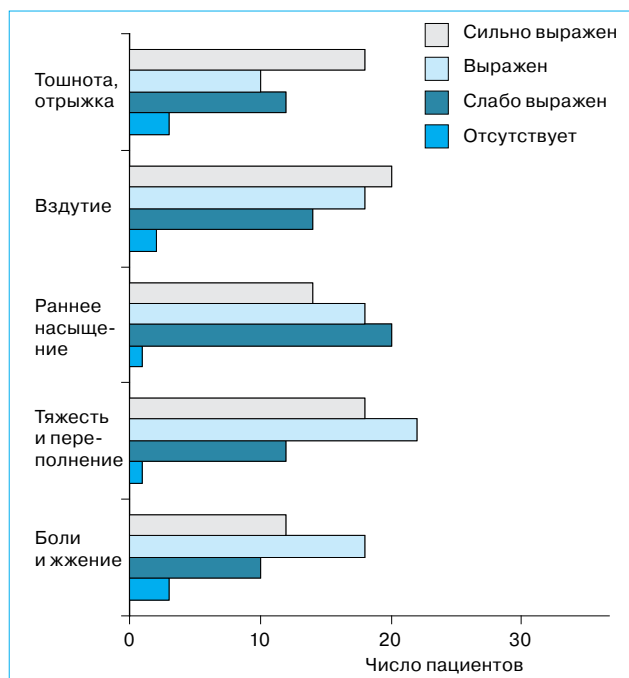
Обследованы 53 пациента (18 мужчин, 35 женщин) с жалобами, характерными для функциональной диспепсии. Средний возраст больных составил $43 \pm 2,3$ года. Текущее обострение наблюдалось на протяжении $3 \pm 0,5$ мес.

Результаты исследования и их обсуждение

Выраженность жалоб оценивалась по 4-балльной шкале (см. рисунок).

Результаты клинического обследования показали, что жалобы на дискомфорт в верхних отделах ЖКТ были достаточно выраженными у подавляющего большинства больных. Именно эти жалобы и были причиной обращения к гастроэнтерологу.

С целью верификации диагноза «функциональная диспепсия» все обследованные согласно данным эзофагогастродуоденоскопии были разделены на две группы. В *первую группу* вошли 18 больных, у которых наличие диспептических жалоб соответствовало эндоскопической картине (эрозивный эзофагит, эрозивный гастродуоденит). Учитывая поставленные задачи и критерии



Степень выраженности симптомов у пациентов с ФД

отбора, указанная группа в дальнейшем была исключена из исследования. *Вторая группа* (35 человек) была представлена пациентами, у которых клинические проявления заболевания не могли быть полностью объяснены выявленными органическими изменениями ЖКТ. Это позволило в данном случае поставить диагноз функциональной диспепсии. Преобладали такие изменения, как недостаточность кардии, атрофический и поверхностный гастрит. Очевидно, что выявленная патология не может объяснить всей тяжести клинической картины.

Результаты психопатологического и психодиагностического исследования показали, что у всех пациентов с ФД были выявлены симптомы тревоги и признаки депрессивного расстройства. При этом депрессия средней степени тяжести определялась у 20 (57,1%) больных, тяжелая депрессия – у 15 (42,9%). Уровень тревоги по шкале Спилбергера у 11 пациентов был в пределах 31–45 баллов, что свидетельствовало об умеренной ее выраженности, в то время как у 9 обследованных тревога достигала значительной степени (>46 баллов). У 15 человек тревожность была низкой. Таким образом, более половины пациентов имели достаточно выраженные беспокойство, озабоченность, невротические симптомы.

Приступая к обсуждению полученных данных, необходимо сказать, что психические расстройства довольно часто встречаются в общесоматической сети. По данным В.Х. Василенко, они выявляются примерно у 15% больных гастроэнтерологического профиля. В свою очередь, среди пациентов мно-

гопрофильного стационара было выявлено до 70% страдающих психическими нарушениями [3], в то время как по данным ВОЗ до 25% всего населения страдает депрессиями. Таким образом, можно было бы изначально предположить о достаточно большой доле психических нарушений, в частности депрессивных расстройств, среди пациентов с ФД, тем более, что указания на несоответствие между тяжестью поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ и выраженностью дискомфорта, вызванного комплексом диспептических симптомов, прослеживается практически во всех работах.

Следует отметить, что собственно депрессивные расстройства часто сопровождаются рядом соматовегетативных симптомов [1]. В их числе не последнее место занимают расстройства функций ЖКТ. Так, нарушения в пищеварительной системе (неприятный вкус во рту, боли в животе, нарушения моторики желудка и кишечника, проявляющиеся запорами, тошнотой, позывами на рвоту, изменение аппетита, массы тела) наряду с подавленностью, чувством тоски, снижением активности, заторможенностью являются одним из облигатных признаков депрессивного расстройства. Вместе с тем симптомы тревоги, беспокойства, вплоть до панических атак, часто выявляются при функциональных заболеваниях ЖКТ [4].

Учитывая эти данные, а также указания на то, что в ряде случаев комбинация традиционных препаратов, используемых при функциональной диспепсии, с психотропными средствами дает более ощутимый эффект и быстрое наступление ремиссии, полученные в ходе настоящего исследования результаты можно интерпретировать следующим образом. У пациентов с ФД симптомокомплекс нарушений со стороны ЖКТ скорее всего формируется за счет клинических проявлений тревоги и депрессивного расстройства. С одной стороны, амплификация (наложение) симптомов психических расстройств на имеющиеся субклинические проявления патологии ЖКТ является отягощающим фактором течения функциональной диспепсии и определяет недостаточную эффективность традиционных методов терапии. С другой стороны, собственно симптомы депрессии и тревоги могут клинически проявлять себя (особенно при тяжелых формах депрессий и панических атаках) как функциональная диспепсия, маскируясь таким образом под соматическое заболевание.

Выводы

Более, чем у половины обследованных с симптомами диспепсии органические изменения ЖКТ не могли определять тяжесть клинической картины и жалоб.

В свою очередь, депрессивное расстройство было определено у всех больных с ФД, при этом среди выявляемых нарушений велика доля тревожных расстройств.

Результаты исследования дают возможность утверждать положение о непосредственном участии психических расстройств в формировании симптомов функциональной диспепсии.

Список литературы

1. Зеленина Е.В. Соматовегетативный симптомокомплекс в структуре депрессий (типология, клиника, терапия): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
2. Калинин А.В. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. — М.: МИА, 2010. — С. 280.
3. Козырев В.Н. Модели интеграции психиатрической службы в систему медицинской помощи населению: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
4. Колесников Д.Б. Синдром раздраженной толстой кишки (психосоматические соотношения, типология, терапия): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
5. Марилов В.В. Психосоматозы. Психосоматические заболевания желудочно-кишечного тракта. — М.: Миклош, 2007. — 151 с.
6. Циммерман Я.С. Синдром функциональной (неязвенной) диспепсии: современные представления, спорные и нерешенные вопросы // Клин. мед. — 2004. — № 5. — С. 16–22.
7. Шентулин А.А. Синдром «функциональной диспепсии»: спорные и нерешенные вопросы // Клин. мед. — 1998. — № 2. — С. 53–55.
8. AlMalki A.S. *Helicobacter pylori* eradication in non-ulcer dyspepsia: does it really matter? // Saudi J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 2. — P. 93–95.
9. Bennett E.J., Kellow J.E., Cowan H. et al. Suppression of anger and gastric emptying in patients with functional dyspepsia // Scand. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 27, N 10. — P. 869–74.
10. Cucchiara S., Bortolotti M., Colombo C. et al. Abnormalities of gastrointestinal motility in children with non-ulcer dyspepsia and in children with gastroesophageal reflux disease // Dig. Dis. Sci. — 1991. — Vol. 36, N 8. — P. 1066–1073.
11. Cucchiara S., Minella R., Riezzo G. et al. Reversal of gastric electrical dysrhythmias by cisapride in children with functional dyspepsia. Report of three cases // Dig. Dis. Sci. — 1992. — Vol. 37, N 7. — P. 1136–1140.
12. Cucchiara S., Riezzo G., Minella R. et al. Electrogastrography in non-ulcer dyspepsia // Arch. Dis. Child. — 1992. — Vol. 67, N 5. — P. 613–617.
13. Flier S.N., Rose S. Nonulcer dyspepsia. (Review of gender differences in epidemiology, pathophysiologic mechanisms, clinical presentation, and management.) // Curr. Opin. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 15, N 6. — P. 492.
14. Graham D.Y., Rugge M.J. Clinical practice: diagnosis and evaluation of dyspepsia // Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 44, N 3. — P. 167–172.
15. Hammer J., Talley N.J. Nonulcer dyspepsia // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 17, N 6. — P. 518–522.
16. Hammer J., Talley N.J. Is functional dyspepsia of particular concern in women? // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N 12 (suppl.). — P. 644–653.
17. Mazzoleni L.E., Sander G.B., Ott E.A. et al. Clinical outcomes of eradication of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study // Dig. Dis. Sci. — 2006. — Vol. 51, N 1. — P. 89–98.
18. Nakajima Sh. Stepwise diagnosis and treatment from uninvestigated dyspepsia to functional dyspepsia in clinical practice in Japan: proposal of a 4-step algorithm // Digestion. — 2009. — Vol. 79 (suppl. 1). — P. 19–25.
19. Novoa Reyes I., de los Rios Senmache R., Pinto Valdivia J. et al. Influence of eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia in a hospital of Lima // Rev. Gastroenterol. Peru. — 2010. — Vol. 30, N 1. — P. 25–32.
20. Pfaffenbach B., Adamek R.J., Lux G. The value of electrogastrography for the diagnosis of gastroenterologic function // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1998. — Vol. 123, N 28–29. — P. 855–860.
21. Richter J.E. Stress and psychologic and environmental factors in functional dyspepsia // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. — 1991. — Vol. 182. — P. 40–46.
22. Veldhuyzen van Zanten S.J. Review: proton-pump inhibitor therapy reduces symptoms in nonulcer dyspepsia better than placebo // ACP J. Club. — 2005. — Vol. 142, N 3. — P. 74.
23. Wood S.F., Penney S.C., Cochran K.M. Cisapride in functional dyspepsia: a double-blind, placebo-controlled randomized trial in general practice patients // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. — 1993. — Vol. 195. — P. 5–10.

УДК 616.33-006.38-072.1

Современные аспекты эндоскопической семиотики нейроэндокринных опухолей желудка

И.Б. Перфильев, В.В. Делекторская, Ю.П. Кувшинов, Б.К. Поддубный,
Г.В. Унгиадзе, С.С. Пирогов, О.А. Малихова

(Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук)

State-of-the art of endoscopic semeiology of neuroendocrine tumors of the stomach

I.B. Perfil'yev, V.V. Delektorskaya, Yu.P. Kuvshinov, B.K. Poddubny,
G.V. Ungiadze, S.S. Pirogov, O.A. Malikhova

Цель исследования. Целью исследования явилось повышение чувствительности и специфичности эндоскопического метода исследования в диагностике *нейроэндокринных опухолей* (НЭО) желудка.

Материал и методы. Разработан комплексный эндоскопический подход в диагностике НЭО желудка, включающий стандартную методику, осмотр слизистой оболочки в узком спектре света (NBI) как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с оптическим увеличением изображения в 115 раз и последующее исследование патологического очага с использованием эндосонографии (EUS). Указанным методом было обследовано 53 пациента с НЭО желудка, наблюдавшихся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2001 по 2010 г.

Результаты. Анализ полученных данных позволил определить три макроскопических формы НЭО – плосковозвышающуюся, полиповидную, инфильтративную и выявить для них характерные эндоскопические и эндосонографические критерии при различных возможных вариантах осмотра.

Aim of investigation. The aim of investigation was improve sensitivity and specificity of endoscopic method of investigation in diagnostics of *neuroendocrine tumors* (NET) of the stomach.

Material and methods. The complex endoscopic approach in diagnostics NET of the stomach was developed, that included standard examination, narrow-band imaging (NBI) both as independent study and in combination to optical magnification of the image (x115) and subsequent endoscopic ultrasound investigation (EUS) of the pathological focus. This method had been applied in 53 cases with NET of the stomach in N.N. Blokhin Russian Scientific oncological center of the Russian Academy of Medical Science in a period from 2001 to 2010.

Results. Analysis of obtained data has allowed to determine three macroscopic forms of NET – sessile, pedunculated and infiltrative and to reveal characteristic endoscopic and endosonographic criteria at various optical diagnostic approaches.

Conclusions. Application of the complex endoscopic approach has allowed to develop endoscopic semeio-

Перфильев Илья Борисович – аспирант эндоскопического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Контактная информация для переписки: endoco@mail.ru; 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Делекторская Вера Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Кувшинов Юрий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Поддубный Борис Константинович – заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник эндоскопического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Унгиадзе Гурам Вахтагович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий эндоскопическим отделением РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Пирогов Сергей Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник эндоскопического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Малихова Ольга Александровна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Выводы. Использование комплексного эндоскопического подхода позволило разработать эндоскопическую семиотику НЭО желудка. Она включает в себя комплекс эндоскопических и эндосонографических признаков, характерных только для названного вида новообразований и дает возможность проводить достаточно точную дифференциальную диагностику с другими видами эпителиальных и неэпителиальных опухолей желудка. Кроме того, значительно облегчается отбор больных для выполнения органосохраняющих малоинвазивных радикальных эндоскопических вмешательств.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, карциноид, эндоскопия.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой разнородную группу злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток, выполняющих регуляторную функцию и расположенных диффузно по всему организму [4]. Большая часть НЭО развивается в органах пищеварительной системы из различных типов нейроэндокринных клеток, образующих *диффузную эндокринную систему* (ДЭС) *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [8, 16]. Ретроспективный анализ базы данных пациентов SEER Национального онкологического института США (NCI) за последние 30 лет показал увеличение заболеваемости НЭО пищеварительной системы на 500–720% [16, 25].

Начало изучению диффузной нейроэндокринной системы ЖКТ относится к концу 19 века, когда в 1897 г. профессор Харьковского Императорского университета Н.К. Кульчицкий описал энтерохромаффинные клетки в эпителии тонкой кишки, названные в последующем его именем [1, 12]. Термин «карциноид» предложил S. Oberndorfer в 1907 г. при описании медленно растущих опухолей тонкой кишки, схожих по своей структуре с раком, но обладающих менее агрессивным клиническим течением заболевания [9, 18]. В 1914 г. А.Р. Masson выдвинул гипотезу о существовании диффузного эндокринного органа, который образует клетки Кульчицкого [15]. Дальнейшее изучение показало, что именно из клеток ДЭС развиваются эпителиальные НЭО пищеварительного тракта (карциноиды).

Ранее широко распространенный термин «карциноид», который объединял всю группу нейроэндокринных новообразований, на данный момент для всех органов ЖКТ заменен диагностически определенными «нейроэндокринная опухоль / нейроэндокринная карцинома» и применяется только для облегчения взаимопонимания при описании высокодифференцированных НЭО либо в контексте карциноидного синдрома [23]. В классификацию Всемирной организации здра-

вохранения (WHO 2000) впервые были включены основные критерии оценки злокачественного потенциала и прогноза рассматриваемой категории новообразований [24]. В дальнейшем Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) предложена дополнительная система определения степени злокачественности НЭО ЖКТ (Grade – G1, G2, G3), основанная на оценке пролиферативной активности опухолевых клеток (количества митозов и индекса Ki-67) [5, 21].

Key words: neuroendocrine tumors, carcinoid, endoscopy.

вохранения (WHO 2000) впервые были включены основные критерии оценки злокачественного потенциала и прогноза рассматриваемой категории новообразований [24]. В дальнейшем Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) предложена дополнительная система определения степени злокачественности НЭО ЖКТ (Grade – G1, G2, G3), основанная на оценке пролиферативной активности опухолевых клеток (количества митозов и индекса Ki-67) [5, 21].

В 2010 г. Всемирной организацией здравоохранения разработана новая классификация нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта [2, 3]. В соответствии с этой классификацией (WHO 2010) для обозначения всей группы новообразований диффузной эндокринной системы ЖКТ предложен термин *нейроэндокринные неоплазмы* (НЭН), который объединяет *нейроэндокринные опухоли* (НЭО) любой степени злокачественности и *нейроэндокринные карциномы* (НЭК), к которым отнесены только низкодифференцированные новообразования высокой степени злокачественности.

Для нейроэндокринных неоплазм желудка выделяют следующие основные категории новообразований.

Нейроэндокринная опухоль:

НЭО G1 (карциноид),
НЭО G2.

Нейроэндокринная карцинома:

крупноклеточная НЭК,
мелкоклеточная НЭК.

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома (САНЭК):

ЕС-клеточная, серотонин-продуцирующая НЭО,
гастрин-продуцирующая НЭО.

Каждая категория НЭН желудка имеет характерные особенности с учетом клинико-морфологических критериев (размер опухоли, глубина опухолевой инвазии стенки органа, наличие инвазии сосудов, периневральной инвазии, метастазов в

Таблица 1

Морфологические особенности основных типов нейроэндокринных опухолей желудка

1. НЭО G1 (синонимы: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль, «карциноид»)	Опухоль отличается низким злокачественным потенциалом, состоит главным образом из анастомозирующих трабекулярных и железистых структур. Клетки опухоли относительно правильной формы, атипия отсутствует либо выражена умеренно. Эта категория новообразований ограничена слизистой оболочкой или подслизистым слоем и имеет размеры менее 1 см. Ангиоинвазия отсутствует. Индекс пролиферации Ki-67 (cloneMIB-1) в опухолевых клетках менее 2%
2. НЭО G2 (синоним: высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома)	Состоит из эпителиальных клеток с умеренной атипией, формирующих солидные или трабекулярные структуры. Часто имеется глубокая инвазия стенки желудка и обнаруживаются метастазы в регионарных лимфатических узлах. Размеры опухоли обычно более 1 см. Нередко наблюдается перинеуральная и ангиоинвазия. Индекс пролиферации Ki-67 3–20%
3. НЭК G3 (синоним: низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома)	К этой категории относятся эпителиальные опухоли с высоким злокачественным потенциалом, состоящие из малого и среднего размера клеток с умеренной атипией. Опухолевые клетки формируют солидные или нерегулярные структуры. Опухоль, как правило, больших размеров с глубокой инвазией. В ней часто развиваются некрозы вплоть до перфорации стенки органа, выражены перинеуральная инвазия, ангиоинвазия, регионарное и отдаленное метастазирование. Индекс пролиферации Ki-67 более 20%, часто определяется положительный белок p53
4. САНЭК – смешанная адено-нейроэндокринная карцинома (синоним: смешанная эндо-экзокринная карцинома)	Редкие биморфологические опухоли, состоящие из значительного количества экзокринных клеток в сочетании с нейроэндокринным компонентом, составляющим не менее 30%. Биологическое поведение опухоли зависит от агрессивности экзокринного компонента

лимфатических узлах и отдаленных органах), а также пролиферативной активности опухолевых клеток и специфического типа клеток, определяющего секреторный профиль опухоли (табл. 1). НЭО желудка формируются в большинстве случаев (90%) из *энтерохромоаффиноподобных* (ECL) *клеток*, реже могут возникать из G-клеток антрального отдела желудка [13, 22].

Кроме того, данная классификация (WHO 2010) включает рекомендации по TNM стадированию для каждого анатомического места развития опухоли (AJCC-UICC-WHO 2010). Для НЭО желудка эти рекомендации полностью совпадают с предложениями Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS 2006–2007).

Заболеваемость НЭО желудка относительно невелика и составляет 2–3 случая на 100 000 населения в год [7, 10, 17]. По наблюдениям J.D. Godwin [6], частота встречаемости таких новообразований не превышает 7,7% среди всех опухолей нейроэндокринной природы и 0,3–1% среди всех опухолей желудка. Коэффициент заболеваемости НЭО желудка у женщин выше и по данным программы SEER соотношение показателей у мужчин и женщин составляет 0,57 [17]. Большинство НЭО желудка являются высокодифференцированными, гормонально неактивными новообразованиями, возникают особенно часто в кислотопродуцирующей зоне слизистой оболочки тела и свода желудка. Гормонально-активные

опухоли встречаются редко и составляют около 1% всех НЭО данного органа [7].

Общепринятой является также патогенетическая классификация НЭО желудка, предложенная G. Rindi [20, 21, 22], согласно которой высокодифференцированные новообразования подразделяются на три основных типа.

I тип (ассоциированный с атрофическим гастритом) – гастрин-зависимый. Это наиболее часто встречающийся вариант неоплазмы, который наблюдается в 70–80% случаев всех НЭО желудка. Для него характерен мультицентричный характер роста опухоли с преимущественным поражением тела желудка. Течение указанного типа НЭО является наименее агрессивным, не сопровождается специфической клинической симптоматикой, метастазирование наблюдается крайне редко (при достижении опухолью размеров свыше 1 см – не более чем в 2–5% случаев). В мировой литературе не описано ни одного летального исхода при этом варианте заболевания.

II тип (гастринома, синдром Золлингера–Эллисона) – менин-зависимый, гастрин-связанный. Встречается в 5–6% случаев всех НЭО желудка. Большинство гастрином являются спорадическими опухолями, однако приблизительно 12% обусловлены аутосомно-доминантным наследственным заболеванием – множественной эндокринной неоплазией 1-го типа (MEN1). Для течения этого типа НЭО характерны часто рецидивирующие доброкачественные изъязвления в желудке и луко-

вице двенадцатиперстной кишки с неспецифическими клиническими проявлениями. Достаточно часто наблюдается мультицентричный характер роста опухоли. Метастазирует в 10–30% случаев. Летальные исходы, обусловленные опухолевым процессом, составляют менее 10%.

III тип – спорадический, гастрин-независимый. Среди всех НЭО желудка частота его встречаемости составляет, по разным данным, от 14 до 25%. Отличается от НЭО I и II типов значительно большей агрессивностью. Для спорадического типа НЭО характерно наличие единичного очага поражения, в 70% случаев размерами более 1 см. Часто данный тип опухоли выявляется уже при распространенном процессе, что обусловлено ее достаточно быстрым локальным ростом, а также высоким метастатическим потенциалом. При первом обращении у таких пациентов более чем в 75% случаев имеется опухолевая инвазия, распространяющаяся на подслизистый слой и глубже, а в 69% обнаруживаются отдаленные метастазы [15]. Смертность больных НЭО желудка III типа составляет около 25% [14].

Отдельной группой рассматриваются нейроэндокринные карциномы, которые являются относительно редкими низкодифференцированными неоплазмами, отличаются высокой степенью злокачественности и очень агрессивным клиническим течением. Чаще болеют мужчины. К моменту установления диагноза, как правило, имеются отдаленные метастазы, и смерть больных наступает в течение нескольких месяцев [19].

Таким образом, многообразие форм НЭО желудка и отсутствие специфической симптоматики заболевания определяют необходимость разработки методов выявления ранних стадий таких новообразований.

Поскольку на ранних стадиях НЭО желудка протекают без специфической клинической симптоматики или вообще асимптомны, они могут быть выявлены только при эндоскопических исследованиях. Вместе с тем подобные новообразования обычно отличаются полиморфизмом эндоскопической картины и очень часто имитируют иные патологические изменения в желудке. Поэтому нередко при рутинной эзофагогастродуоденоскопии выявленным изменениям не уделяется должное внимание, не проводится забор биопсийного материала, более того вследствие малых размеров такие новообразования пропускаются. В ряде случаев бывает также сложно провести дифференциальную диагностику НЭО желудка и других эпителиальных и неэпителиальных новообразований, в частности рака, лимфомы, метастатического поражения и др.

Между тем своевременная и правильная постановка диагноза с применением новых современных технологических разработок позволяет определить и выбрать наиболее рациональный

подход к лечению этой группы больных, например выполнить органосохраняющие оперативные вмешательства.

Обязательно следует включать в план предоперационного обследования данной категории пациентов определение в крови уровня хромогранина А, серотонина, гастрина и анализ суточной мочи на 5-ГИУК для последующего мониторинга заболевания [26].

Таким образом, разработка эндоскопической семиотики НЭО желудка представляется одной из актуальных задач современной онкологической науки.

Материал и методы исследования

С целью повышения чувствительности и специфичности эндоскопического метода исследования в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН разработан комплексный эндоскопический подход в диагностике НЭО желудка, включающий стандартную методику, осмотр слизистой оболочки желудка в узком спектре света (NBI) как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с оптическим увеличением изображения в 115 раз и последующее исследование патологического очага с использованием *эндосонографии* (EUS).

Исследование в режиме NBI (Narrow-Band Imaging) – узкоспектральная эндоскопия – представляет собой новую методику, основанную на применении специальных оптических фильтров, суживающих спектр световой волны. Обычные эндоскопические системы используют практически весь видимый световой спектр от 400 до 800 нм. Новая система использует в диагностике сосудистых структур слизистой оболочки пищеварительного тракта преимущества световых волн длиной 415 ± 30 нм. Световые волны этого спектра хорошо поглощаются гемоглобином. Применяемые световые фильтры позволяют получить детальную картину сосудистого рисунка слизистого и частично подслизистого слоев, его патологических изменений, что дает возможность проводить дифференциальную диагностику воспалительных заболеваний, предраковых состояний и непосредственно неопластических изменений. Помимо этого, при осмотре в режиме NBI отмечается усиление визуализации капиллярного внутрислизистого рисунка, за счет чего повышается контрастность изображения, что создает эффект виртуальной хромоскопии и позволяет на определенном уровне детализировать архитектуру ямок слизистой оболочки желудка и выявлять их нарушение, которое может свидетельствовать о наличии различных патологических процессов.

Оптическое увеличение эндоскопического изображения в 115 раз (Zoom-эндоскопия) обеспечивает визуализацию наиболее незначительных

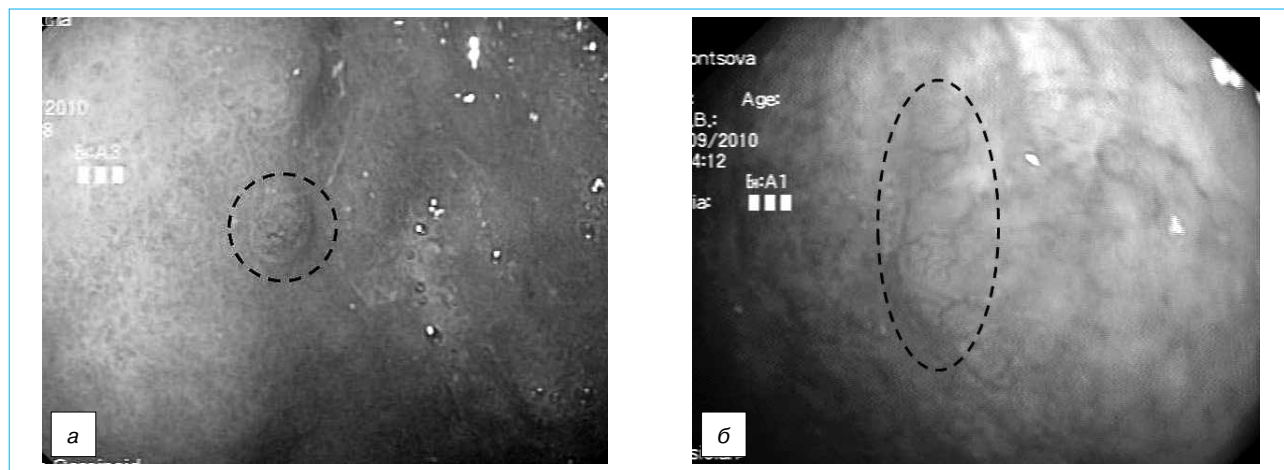


Рис. 1. Эндифото при стандартном эндоскопическом исследовании. Плосковозвышающиеся образования округлой (а) и овальной (б) формы размерами не более 5 мм

изменений архитектоники слизистой оболочки, а при сочетании с режимом NBI дает возможность детально изучить сосудистый рисунок слизистой оболочки и выявить изменения на ранних стадиях опухолевого процесса. Однако исследование является достаточно длительным и трудоемким, поэтому при комплексном эндоскопическом подходе с использованием данной методики исследуются только ограниченные участки слизистой оболочки желудка, подозрительные в отношении НЭО.

Следующий этап комплексного эндоскопического подхода к диагностике рассматриваемых новообразований — выполнение эндосонографического исследования с различной частотой сканирования, обеспечивающего послойную структуризацию желудочной стенки, что позволяет определить глубину инвазии опухоли в стенку органа и оценить состояние регионарного лимфатического коллектора желудка.

Заключительным этапом является прицельное взятие биоптата для морфологического исследования, при котором следует учитывать особенности развития опухоли. Опухоль исходит и локализуется (при небольших размерах поражения) в глубоких слоях слизистой оболочки желудка, поэтому поверхностный забор биопсийного материала может быть неинформативен, особенно при выраженном гиперпластическом процессе. Поэтому при подозрении на НЭО следует осуществлять ступенчатую биопсию.

С использованием комплексного эндоскопического подхода было обследовано 53 пациента с НЭО желудка, наблюдавшихся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2001 по 2010 г. Для проведения исследования применялась видеэндоскопическая система Olympus Exera II с эндоскопами GIF-N180, GIF-N180 и GIF-Q160Z. Для выполнения эндосонографии использовался эндоскопический ультразвуковой центр Olympus EU-M60 с

мультимодальным эховидеоэндоскопом радиального сканирования Olympus GF-UM160 (5–20 МГц), а также с эндоскопическими радиальными ультразвуковыми датчиками Olympus UM-DP12-25R (12 МГц) и UM-DP20-25R (20 МГц).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных позволил определить три макроскопических формы НЭО желудка — плосковозвышающуюся, полиповидную и инфильтративную и выявить для них характерные эндоскопические и эндосонографические критерии при различных возможных вариантах осмотра.

Плосковозвышающаяся форма

Частота выявления данной формы НЭО составила 22,7% (12 пациентов). Характеризуется плоским или незначительно возвышающимся (не более 5 мм), гиперемированным образованием (рис. 1 а, б).

При детальном осмотре с оптическим увеличением архитектура слизистой оболочки в зоне образования либо не нарушена, либо имеет гиперпластическую перестройку, определяющуюся удлинением и извитостью желудочных ямок, увеличением их глубины и расстояния между ними (рис. 2).

Видна также сеть полнокровных, извитых сосудов, ограниченная зоной образования, которая более детально визуализируется в режиме NBI (рис. 3 а, б).

При проведении эндосонографии определяется гипоехогенное образование на уровне мышечной пластинки слизистой оболочки изоэхогенной плотности с ней (рис. 4 а, б).

Разграничить опухолевую инвазию мышечной пластинки и слизистого слоя при эндосонографии в большинстве случаев не представляется

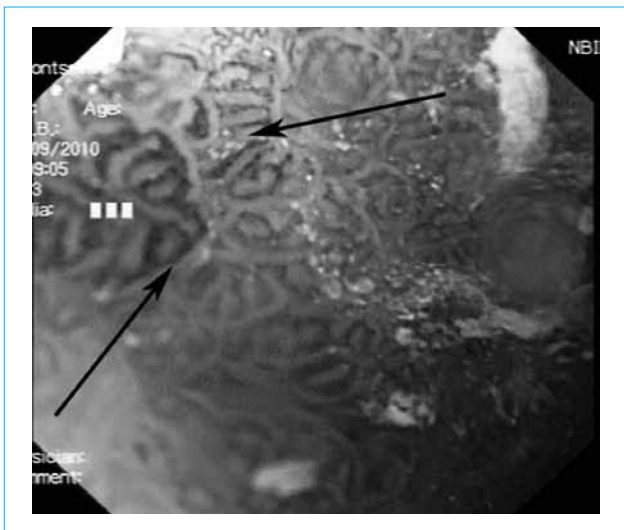


Рис. 2. Эндоскопическое исследование с увеличением в режиме NBI. Стрелками указана граница гиперпластических изменений при НЭО желудка и нормальной слизистой оболочки

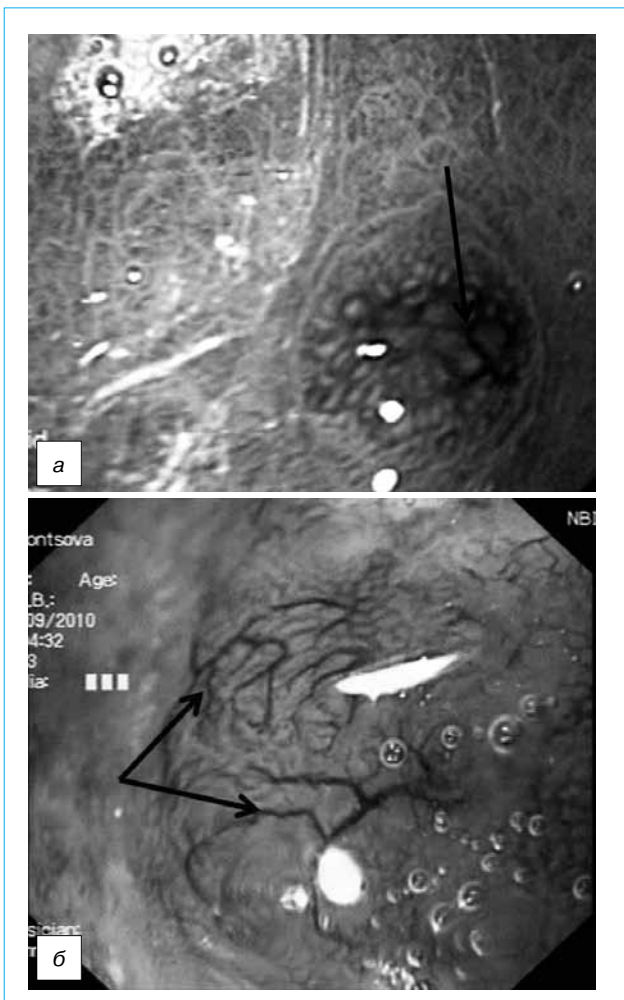


Рис. 3. Эндоскопическое исследование в режиме NBI. Стрелками указаны патологически расширенные сосуды слизистой оболочки желудка (а) и на поверхности НЭО (б)

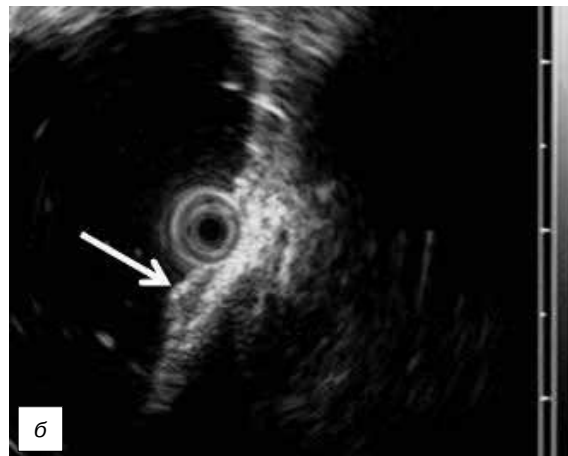
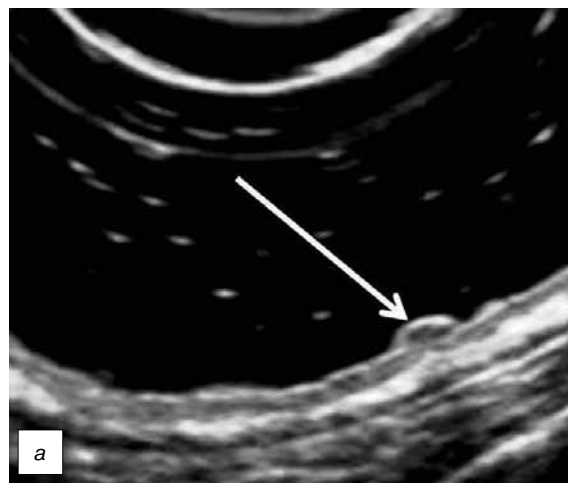


Рис. 4. Эндосонографическая картина при исследованиях мультимодальным эхоэндоскопом с частотой 7,5 МГц (а), эндоскопическим ультразвуковым датчиком с частотой 12 МГц (б). Стрелками указаны гипохогенные образования, локализующиеся на уровне мышечной пластинки слизистой оболочки, являющиеся плосковозвышающейся формой НЭО

возможным ввиду того, что клетки — предшественники данной опухоли располагаются близко к мышечной пластинке (на уровне тела и дна желез слизистой оболочки). Этот же факт предполагает необходимость ступенчатого забора биоптатов (для всех типов НЭО), так как при наличии гиперплазии слизистой оболочки в зоне образования опухолевая ткань может не попасть в биопсийный материал. Опухолевая инвазия при плосковозвышающейся форме НЭО не распространяется за пределы мышечной пластинки слизистой оболочки. Во всех случаях данный тип новообразования сочетался с умеренно выраженной либо с выраженной атрофией слизистой оболочки желудка и по морфологической классификации относился к НЭО G1 (высокодифференцированным нейроэндокринным опухолям).

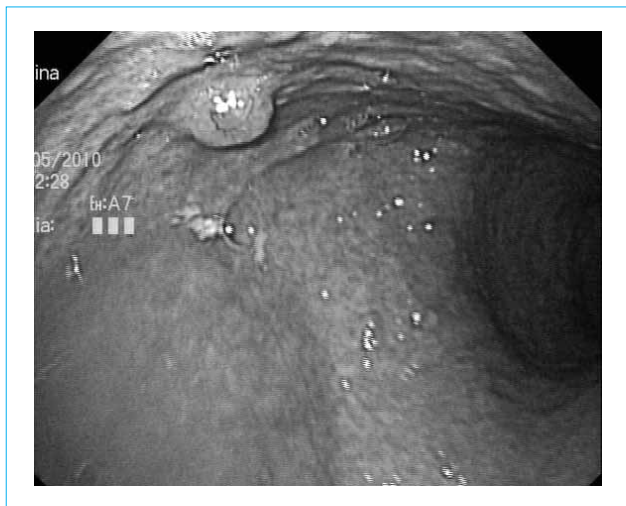


Рис. 5. Эндофото стандартного эндоскопического осмотра. Полиповидная форма НЭО, локализуемая на передней стенке тела желудка

Полиповидная форма

Является наиболее часто встречающимся макроскопическим типом НЭО желудка. В нашем исследовании частота таких случаев составила 67,9% (36 пациентов).

Эндоскопическая картина при стандартном осмотре была представлена полиповидными образованиями размерами от 6 до 23 мм, плотной консистенции (рис. 5).

При этом архитектура слизистой оболочки не нарушена, часто сопровождается ее гиперпластическими изменениями (рис. 6).

Как и для плосковозвышающейся формы НЭО, патогномичным признаком является изменение сосудистого рисунка слизистой оболочки полиповидного образования, проявляющееся полно-

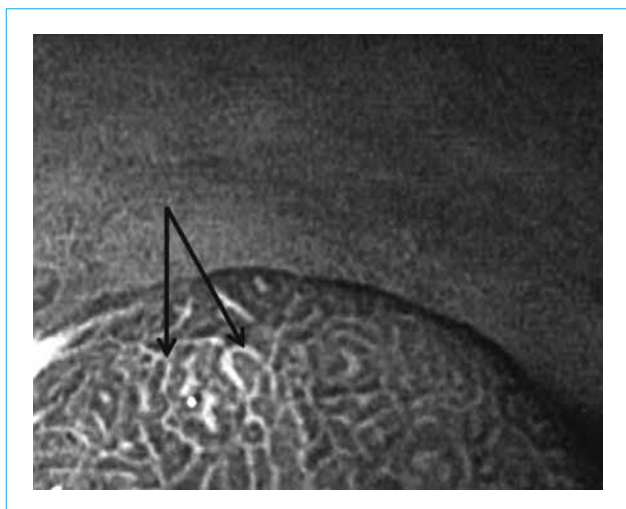


Рис. 6. Эндофото осмотра с увеличением в режиме NBI. Полиповидная форма НЭО. Стрелками указаны характерные гиперпластические изменения слизистой оболочки — расширенные извитые желудочные ямки

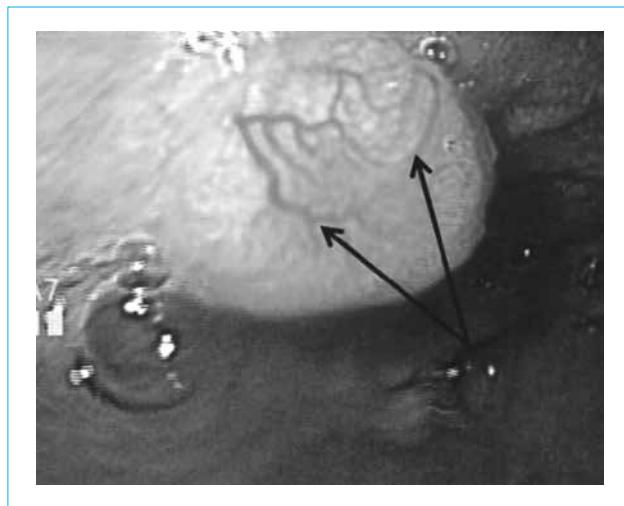


Рис. 7. Изменения сосудистого рисунка слизистой оболочки, характерные для НЭО при осмотре в стандартном режиме

кровными, извитыми сосудами, ограниченной областью патологического очага (рис. 7).

Детально указанные изменения, достаточно хорошо визуализируются при осмотре в режиме NBI. В 3 случаях изменения сосудистого рисунка при полиповидной форме НЭО отсутствовали или были выражены незначительно в виде общего усиления кровенаполнения внутрислизистых сосудов, без формирования извитых сосудистых сетей. Достаточно часто при таком типе НЭО на верхушке образования отмечаются зоны повреждения слизистой оболочки — вплоть до кратерообразных изъязвлений (рис. 8).

Основными эндоскопическими критериями полиповидной формы НЭО являются локализация опухоли относительно слоев стенки

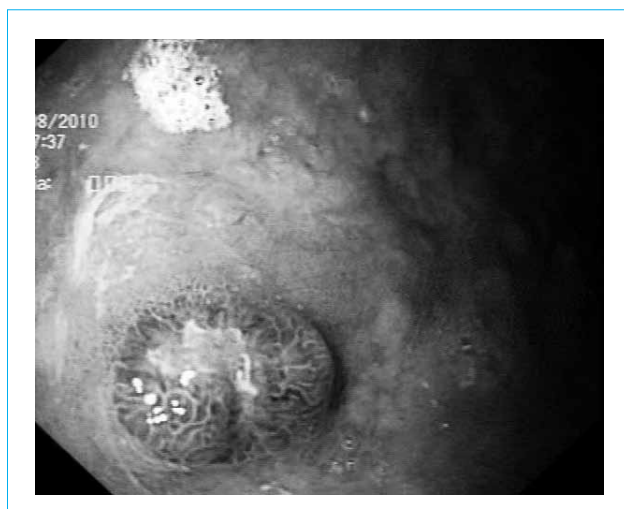


Рис. 8. Эндофото полиповидной формы НЭО. Осмотр в режиме NBI. Определяется изъязвление на верхушке образования, архитектура слизистой оболочки в зоне образования сохраняет свою регулярность и соответствует гиперпластическим изменениям

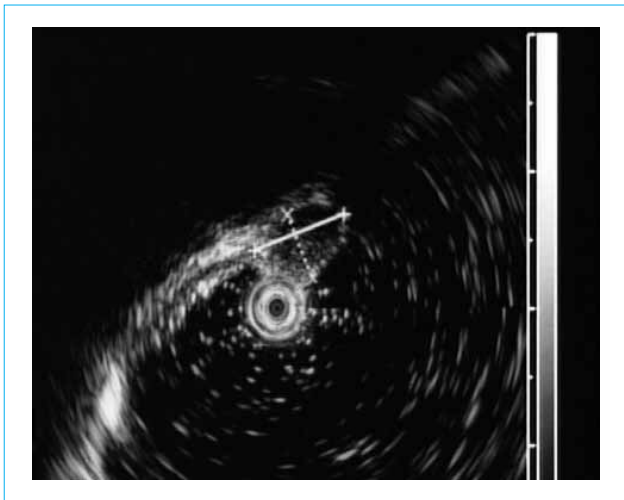


Рис. 9. Эндосонографическая картина при исследовании ультразвуковым датчиком с частотой 12 МГц. При сканировании визуализируется гипоехогенное образование, локализуемое на уровне мышечной пластинки слизистой оболочки и распространяющееся на подслизистый слой стенки желудка

желудка и эхогенная плотность опухоли. Во всех случаях основание опухоли определялось на уровне мышечной пластинки слизистой оболочки, изоэхогенной плотности с ней (рис. 9).

Это обстоятельство делает необходимым проведение дифференциальной диагностики НЭО с мезенхимальными опухолями, которые развиваются из мышечной ткани (лейомиома, GIST), что возможно лишь на основании данных комплексного эндоскопического исследования. Окружающая слизистая оболочка при наличии гиперпластических изменений несколько утолщена. В 2 случаях из всех проведенных нами исследований у больных с полиповидной формой новообразований отмечалось распространение опухолевой инвазии в подслизистый слой.

Инфильтративная форма

Это самый редко встречающийся макроскопический вариант НЭО желудка, который в нашей работе отмечен только в 9,4% случаев (5 пациентов). Согласно патогенетической классификации, чаще всего он соответствует III (спорадическому) типу НЭО и в отличие от первых двух форм наиболее труден для дифференциальной диагностики, так как изменения сходны с картиной ограниченного рака желудка, не имеют специфических признаков (рис. 10).

Очаг опухолевой инфильтрации во всех случаях единичен, размеры его варьируют от 25 до 40 мм. Изменений сосудистого рисунка нами выявлено не было, в том числе и при осмотре в режиме NBI (рис. 11).

Эндосонографическая картина при данном типе НЭО также не является специфичной. Опухоль представляет собой гетероэхогенное

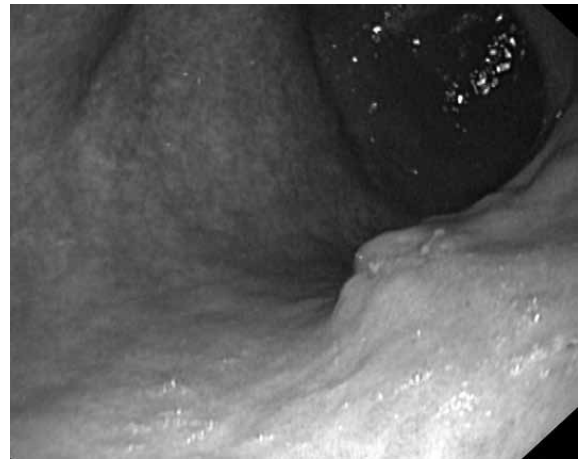


Рис. 10. Эндофото при стандартном эндоскопическом осмотре. Определяется ограниченная инфильтративная опухоль по задней стенке тела желудка

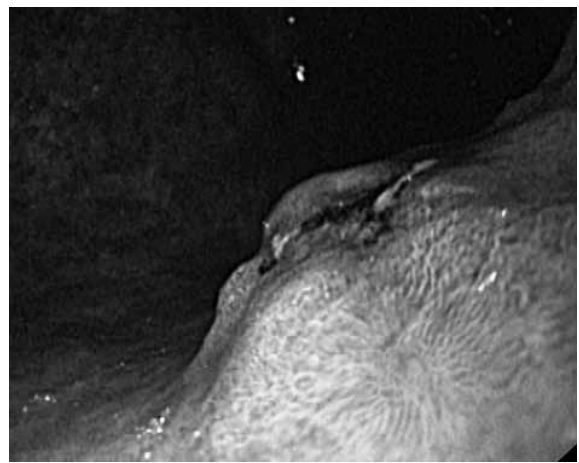


Рис. 11. Осмотр в режиме NBI. Характерных для первых двух форм изменений сосудистого рисунка не определяется

образование, исходящее из слизистого слоя и распространяющееся на подлежащие подслизистый и мышечный слой (рис. 12).

Следует отметить одну из особенностей при обнаружении в желудке НЭО 1-го и 2-го типов – мультицентричность очагов [15], что является не только возможным характерным фактором поражения (дифференциальный признак), но и определяющим лечебную тактику.

Целесообразно выделить **мультицентричное поражение** при НЭО желудка, так как количество выявленных очагов будет определять выбор методов лечения. При обнаружении более 5 очагов показаны расширенная операция, субтотальная резекция желудка, гастрэктомия. Это обуславливает необходимость точной оценки локализации всех очагов и обязательно отдельный забор биоптатов из каждого очага с маркировкой препаратов,



Рис. 12. Эндосонографическая картина при исследовании ультразвуковым датчиком с частотой 12 МГц. Определяется гипозоногенное образование, распространяющееся на подслизистый и частично мышечный слой

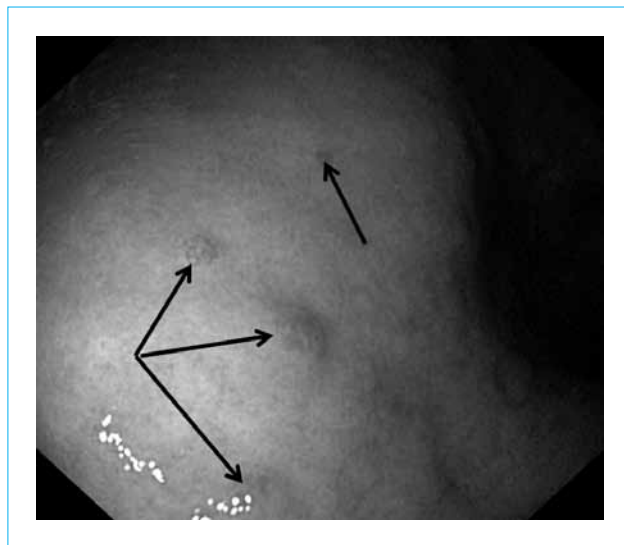


Рис. 14. Эндоскопия. Мультицентричная форма НЭО желудка (плосковозвышающиеся очаги)

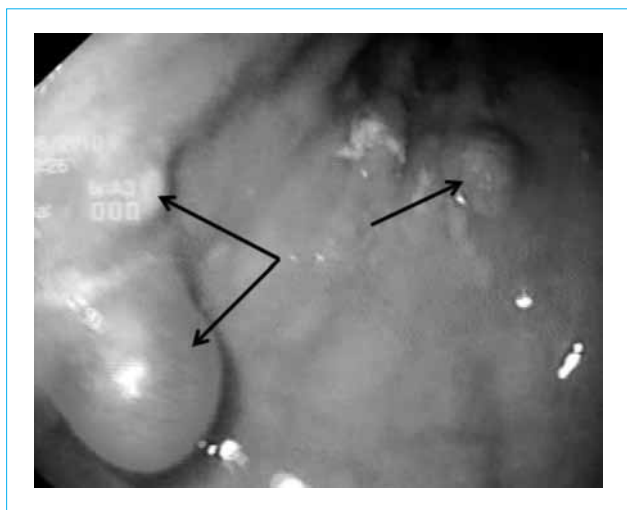


Рис. 13. Эндоскопия. Мультицентричное поражение. Полиповидная и плосковозвышающаяся формы НЭО в теле желудка

отправляемых на морфологическое исследование. При мультицентричном поражении наиболее часто сочетаются плосковозвышающаяся и полиповидная макроскопические формы НЭО (рис. 13).

Нами выявлено 5 пациентов с мультицентричными НЭО, из которых только у одного опухоль желудка была представлена лишь плосковозвышающимися очагами (рис. 14).

Список литературы

1. Голубинов В.В. Казус Кульчицкого: материалы к биографии профессора Н.К. Кульчицкого // Саратовский науч.-мед. журн. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 454–463.
2. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Treise N.D. (Eds) / WHO classification of tumours of the digestive system. – Lyon: IARC Press, 2010.
3. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Treise N.D. WHO classification of tumours of the digestive system, 2010.
4. Carrasquillo J.A., Chen C.C. Molecular imaging of neuroendocrine tumors // Semin. Oncol. – 2010. – Vol. 37, N 6. – P. 662–679.
5. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. (Eds.) World health organization classification of tumours, pathology

- and genetics of tumours of endocrine organs. — Lyon: IARC Press, 2004.
6. *Godwin J.D.* et al. Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases // *Cancer*. — 1975. — Vol. 36, N 2. — P. 560–569.
 7. *Hemminki K., Li X.* Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden // *Cancer*. — 2001. — Vol. 92. — P. 2204–2210.
 8. *Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V.* et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: Application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2010. — Vol. 34, N 3. — P. 300–313.
 9. *Klöppel G.* Oberndorferandhissuccessors: fromcarcinoid-toneuroendocrinecarcinoma// *Endocrine Pathology*. — 2007. — Vol. 18, N 3. — P. 141–144.
 10. *Kontogeorgos G.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) // *BTCC J.* — 2010. — Vol. 2, N 2.
 11. *Kulke M., Anthony L., Bushnell D.* et al. Well-Differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas // *Pancreas*. — 2010 — Vol. 39. — P. 735–752.
 12. *Kultschizky N.* Zur Frage über den Baudes Darmkanals // *Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte*. — 1897. — Vol. 49. — P. 7–35.
 13. *LaRosa S., Sessa F., Capella C.* et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrinetumours // *Virchows Arch.* — 1997. — Vol. 429. — P. 323–334.
 14. *Lawrence B., Kidd M., Svejda B., Modlin I.* A clinical perspective on gastric neuroendocrine neoplasia // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2011. — Vol. 13, N 1. — P. 101–109.
 15. *Masson A.P.* La glande endocrine de l'intestine chez rhomme // *C. R. Acad. Sci. (Paris)*. — 1914. — Vol. 158. — P. 59–66.
 16. *Modlin I.M., Champaneria M.C., Chan A.K.* et al. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102, N 7. — P. 1464–1473.
 17. *Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.* A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // *Cancer*. — 2003. — Vol. 97. — P. 934–959.
 18. *Oberndorfer S.* Kazinoidetumoren des Dunndarms // *Z. Pathol. (Frankf.)*. — 1907. — Vol. 1. — P. 426–432.
 19. *Rindi G., Azzoni C., La Rosa S.* et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 116. — P. 532–542.
 20. *Rindi G., Bordi C., Rappel S.* et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior // *World J. Surg.* — 1996. — Vol. 20, N 2 — P. 169–172.
 21. *Rindi G., Klöppel G., Alhman H.* et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // *Virchows Arch.* — 2006. — Vol. 449. — P. 395–401.
 22. *Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M.* et al. Three subtypes of gastric argyriphil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: clinicopathologic study // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104, N 4 — P. 994–1006.
 23. *Soga J.* The term «carcinoid» is a misnomer: the evidence based on local invasion // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 28. — P. 15.
 24. *Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H.* et al. Histological typing of endocrine tumours: WHO international histological classification of tumors. — Berlin: Springer, 2000.
 25. *Washington M.K., Tang L.H., Berlin J.* et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2010. — Vol. 134, N.2. — P. 187–191.
 26. *Yao J.C., Hassan M., Phan A.* et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, N 18. — P.3063–3072.

УДК [616.98:578.891]-036.12-07:616.15-092

Динамическое определение количественного содержания HBsAg в крови в сопоставлении с уровнем вирусной нагрузки у пациентов с хронической HBV-моноинфекцией

К.Р. Дудина¹, О.О. Знойко¹, С.А. Шутько¹, Е.А. Климова¹, Л.Е. Кузина², Д.М. Брагинский³, Н.П. Блохина², Н.Д. Ющук¹

¹ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития России»,

² ГУЗ ИКБ № 1 Департамента здравоохранения Правительства г. Москвы,

³ ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития России»)

Quantitative dynamic evaluation HBsAg in blood in comparison to viral load level in patients with chronic HBV-monoinfection

K.R. Dudina, O.O. Znoyko, S.A. Shutko, Ye.A. Klimova, L.Ye. Kuzina, D.M. Braginsky, N.P. Blokhina, N.D. Yushchuk

Цель исследования. Анализ количественного содержания HBsAg в крови в зависимости от уровня виремии HBV у пациентов с различными вариантами естественного течения хронической HBV-инфекции при динамическом обследовании в течение 1,5–2 лет.

Материал и методы. В исследование включено 135 пациентов с хронической HBV-моноинфекцией, у которых в динамике проводилось определение уровня виремии HBV методом полимеразной цепной реакции и количественное определение HBsAg в крови методом хемилюминесценции.

Aim of investigation. Quantitative analysis of HBsAg contents in the blood in relation to HBV viremia level in patients with various variants of natural course of chronic HBV-infection at dynamic evaluation within 1,5–2 years.

Material and methods. Overall 135 patients with chronic HBV-monoinfection were included in original study. Dynamic assessment of HBV viremia level by polymerase chain reaction and quantitative assessment of blood HBsAg by chemiluminescence was carried out.

Дудина Кристина Рубеновна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России. Контактная информация для переписки: dudinakr@mail.ru; 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 63

Знойко Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

Шутько Светлана Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

Климова Елена Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

Кузина Любовь Егоровна — кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, ГУЗ ИКБ № 1 ДЗ Правительства г. Москвы

Брагинский Давид Михайлович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития России

Блохина Наталья Петровна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по амбулаторной работе ГУЗ ИКБ № 1 ДЗ Правительства г. Москвы

Ющук Николай Дмитриевич — академик РАМН, профессор, президент ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

Результаты. Концентрация HBsAg в крови значительно различается между HBe-положительной и HBe-негативной фазами хронической HBV-инфекции. При анализе колебаний серологического уровня HBsAg у больных HBe-негативным хроническим гепатитом В при динамическом наблюдении в течение 1,5–2 лет не выявлено связи концентрации HBsAg с уровнем виремии HBV. Полученные данные о низкой концентрации HBsAg у части неактивных носителей HBV позволяют рассматривать определение количественного содержания HBsAg в качестве теста, дающего дополнительный критерий диагноза «неактивное носительство вируса гепатита В».

Ключевые слова: хронический гепатит В, концентрация HBsAg, неактивное носительство вируса гепатита В, уровень виремии HBV.

Results. Blood HBsAg concentration significantly differed between HBe-positive and HBe-negative phases of chronic HBV-infection. At analysis of serum HBsAg fluctuations in HBe-negative chronic hepatitis B patients no correlation of HBsAg concentration with the level of HBV viremia was revealed at dynamic observation for 1,5 to 2 years. Received data on low HBsAg concentration in a part of inactive HBV carriers allow to consider, that quantitative assessment of HBsAg contents as a supplemental criterion for diagnosis of «hepatitis B virus inactive carriage».

Key words: chronic hepatitis B, HBsAg concentration, hepatitis B virus inactive carriage, HBV viremia level.

В течение первого десятилетия XXI в. произошли значительные изменения в понимании особенностей естественного течения хронической HBV-инфекции, причин формирования ее неблагоприятных отдаленных исходов и способов воздействия на репликацию *вируса гепатита В* (HBV) противовирусными препаратами. Благодаря развитию молекулярной диагностики значительный прогресс был достигнут в расшифровке жизненного цикла HBV и, как следствие, в уточнении звеньев патогенеза — выделения определенных фаз течения хронической HBV-инфекции. В настоящее время не вызывает сомнений, что ДНК HBV всегда присутствует в ядре гепатоцита у HBsAg-положительного пациента, чем и обусловлена возможность реактивации HBV-инфекции у так называемых неактивных носителей HBsAg. Во многом этому способствовало повышение чувствительности диагностических тест-систем, используемых для выявления серологических маркеров HBV, создание тест-систем для количественного определения ДНК HBV, ссДНК, HBsAg, HBeAg, разработка методов оценки генетической вариабельности генома HBV и раннего выявления мутаций, имеющих влияние на течение *хронического гепатита В* (ХГВ) или обуславливающих резистентность к противовирусным препаратам.

Как известно, HBsAg используется в рутинной диагностике острой и хронической HBV-инфекции, при скрининге крови и донорских органов, при наблюдении лиц, подвергшихся инфицированию HBV. Широкое внедрение тестирования поверхностного антигена HBV в крови позволило снизить заболеваемость острыми посттрансфузионными вирусными гепатитами В и дельта путем скрининга донорской крови.

В настоящее время для определения HBsAg в сыворотке крови используются диагностические тест-системы для *иммуоферментного анализа* (ИФА) третьего поколения, обладающие высо-

кой чувствительностью (от 0,1 до 0,05 МЕ/мл) и позволяющие осуществлять массовые экспресс-обследования. В последние годы появилась возможность выявлять HBsAg в слюне с помощью коммерческой тест-системы методом ИФА [15]. Стали доступны для практического здравоохранения две коммерческие тест-системы, позволяющие определять количественное содержание HBsAg («Architect HBsAg QT», Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA и «Elecys HBsAg II», Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) [3, 9].

На сегодняшний день определение уровня виремии HBV вместе с оценкой биохимической и гистологической активности гепатита является «золотым стандартом» диагностики ХГВ и критерием назначения противовирусной терапии. За последние несколько лет опубликовано несколько исследований о диагностическом значении определения количественного содержания HBsAg в крови — простой и недорогой методики, в связи с чем появился ряд работ, посвященных изучению связи уровня виремии HBV с концентрацией HBsAg в крови. Первоначально было показано, что количественное содержание HBsAg в сыворотке крови значительно выше у больных HBeAg-положительным ХГВ по сравнению с анти-HBe-положительными хроническими носителями HBV [3].

Установлены различия в содержании HBsAg при острой и хронической HBV-инфекции. Так, у больных острым гепатитом В серологический уровень HBsAg был, как правило, более 10 000 МЕ/мл и резко снижался в фазе реконвалесценции. При HBe-негативном ХГВ концентрация HBsAg в основном была ниже 10 000 МЕ/мл (в среднем 2655 МЕ/мл), тогда как при HBe-положительном среднее значение уровня HBsAg было 78 756 МЕ/мл. Минимальные показатели (в среднем 1029 МЕ/мл) были обнаружены у пациентов с незначительными морфологическими изменениями в ткани печени [12].

Частью исследований, посвященных определению количественного содержания HBsAg в крови, продемонстрирована положительная корреляция уровня вирусемии HBV с концентрацией HBsAg [3, 13, 16]. Однако исследование М.С. Kuhns и соавт. показало наличие слабой корреляции ($r=0,33$) [6].

Другими авторами, несмотря на полученные данные о связи концентрации HBsAg с уровнем репликации HBV, высказано мнение, что использование серологического уровня HBsAg при мониторинге уровня репликации HBV не представляется возможным. Только у больных HBe-положительным ХГВ содержание HBsAg в крови позитивно коррелировало с серологическим уровнем ДНК HBV и внутрипеченочной ссДНК, в то время как при HBe-негативном ХГВ эта корреляция была слабой с показателями ДНК HBV и не коррелировала с концентрацией как внутрипеченочной ссДНК, так и общей ДНК HBV [2, 7, 8, 14, 17].

Учитывая противоречивые сведения о клиническом значении концентрации HBsAg в крови у пациентов с хронической HBV-инфекцией, целью нашего исследования был анализ количественного содержания HBsAg в зависимости от уровня вирусемии HBV у пациентов с различными вариантами течения заболевания при динамическом обследовании в течение 1,5–2 лет.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 135 пациентов в возрасте от 15 лет до 72 года с различными вариантами хронической HBV-моноинфекции. Всем трехкратно в течение 1,5–2 лет проводились: стандартное лабораторное обследование (биохимический и клинический анализы крови), исследование крови на наличие маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, HBeAg, анти-HBe, анти-HBcore IgG, анти-HCV, анти-HDV IgM и IgG) с помощью коммерческих тест-систем методами хемилюминесценции или ИФА, определение количественного содержания ДНК HBV в крови с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (чувствительность – 750 копий/мл). Количественное определение HBsAg в сыворотке крови выполняли с помощью тест-системы «HBsAg Architect Lot 59665LF00» фирмы «Abbott Laboratories» методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе «Architect» с построением четырехпараметрической логистической кривой (чувствительность – 0,05 МЕ/мл).

На основании результатов динамического наблюдения все больные в зависимости от наличия вирусемии и данных клинико-лабораторного обследования были разделены на 3 группы: первая – 8 пациентов с HBe-положительным ХГВ, вторая – 109 больных HBe-негативным ХГВ и третья – 18 пациентов с неактивным носительством HBV, критериями которого являлись персистен-

ция HBsAg в крови более 6 мес, неопределяемый уровень вирусемии HBV при динамическом обследовании в течение 1,5–2 лет, постоянно нормальный уровень активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), стадия фиброза печени 0–1 по данным транзитной фиброэластографии. Определение количественного содержания HBsAg в крови было выполнено у пациентов, инфицированных в основном генотипом D HBV (96%).

Результаты исследования

У 8 больных HBe-положительным ХГВ (соотношение женщины/мужчины – 5/3) на фоне высокого уровня вирусной нагрузки HBV (10^8 – 10^{11} копий/мл) и повышенной активности АлАТ (88% случаев) регистрировался серологический уровень HBsAg в пределах 4 – $5 \log_{10}$ (средняя концентрация составила $119\,834,6 \pm 27\,211$ МЕ/мл). Максимальные значения концентраций HBsAg определялись у пациентов с уровнем вирусемии HBV 10^8 – 10^9 копий/мл, а не при величине 10^{10} – 10^{11} копий/мл, как можно было предполагать.

У 109 больных HBe-негативным ХГВ (преобладали лица мужского пола) выявлен как постоянно низкий, так и волнообразный уровень вирусемии с диапазонами колебаний концентрации ДНК HBV от неопределяемого до высокого (10^{10} копий/мл) у одного и того же пациента. В большинстве случаев (75%) регистрировались нормальные показатели АлАТ и АсАТ, а средний уровень HBsAg в образцах крови составлял $11\,813,8 \pm 1284,8$ МЕ/мл.

В табл. 1 приведены средние значения и диапазон серологического уровня HBsAg в 242 образцах крови больных HBe-негативным ХГВ и в 17 образцах крови больных HBe-положительным ХГВ с различным уровнем вирусемии HBV. Из представленных данных видно, что при HBe-негативном ХГВ высокие концентрации HBsAg регистрируются на фоне как высокого, так и неопределяемого уровня вирусемии. Также обращает внимание, что у этих больных низкий серологический уровень HBsAg (менее 1000 МЕ/мл) обнаруживался на фоне как неопределяемого (37%, 42/114), так и высокого ($>10^5$ копий/мл) уровня ДНК HBV в крови (12%, 4/33).

Средний серологический уровень HBsAg у больных HBe-положительным и HBe-негативным ХГВ при повышенной и нормальной активности АлАТ представлен в табл. 2. В этих двух подгруппах пациентов статистически достоверных различий в концентрации HBsAg в зависимости от уровня активности АлАТ в крови не выявлено. Однако у больных HBe-положительным ХГВ отмечены достоверно более высокие средние концентрации HBsAg на фоне как нормального, так и повышенного уровня АлАТ в крови, чем у больных HBe-негативным ХГВ ($p < 0,01$).

Таблица 1

Средние значения и диапазон серологического уровня HBsAg (МЕ/мл) в образцах крови больных HBe-положительным и HBe-негативным ХГВ при различном уровне вирусемии HBV ($M \pm m$)

Уровень вирусной нагрузки ДНК HBV в крови, копий/мл	HBe-негативный ХГВ		HBe-положительный ХГВ	
	СУ	РК, min/max	СУ	РК, min/max
<10 ³ (неопределяемый уровень)	9070,4±1447 n=114	0,78–101 010	–	–
10 ⁴	11 821,3±2341,7 n=63	104,3–82 190	–	–
10 ⁵	15 676,1±4894,7 n=33	11,2–124 120	–	–
10 ⁶	8172±2729,1 n=14	840–39 310	–	–
10 ⁷	13 091±3108,7 n=12	2515–29 320	–	–
10 ⁸	65 353,3±40 441,5 n=3	36 810–131 200	160 728±58 943,5 n=7	16 307–454 440
10 ⁹	70 662 n=1	70 662	118 201,7±35 238 n=6	27 820–224 800
10 ¹⁰	9304±2787,4 n=2	7333–11 275	64 055±39 392,9 n=2	36 200–91 910
10 ¹¹	–	–	37 386±18 447 n=2	24 342–50 430

Примечания: СУ – серологический уровень HBsAg; РК – разброс концентрации HBsAg; n – количество образцов крови.

Как в целом по группе, так и в подгруппах с различными уровнями вирусемии HBV при HBe-негативном ХГВ достоверных различий в серологическом уровне HBsAg в зависимости от активности АлАТ не найдено.

При анализе колебаний серологического уровня HBsAg у больных HBe-негативным ХГВ в ходе динамического наблюдения в течение 1,5–2 лет не отмечено связи между концентрацией поверхностного антигена и уровнем вирусемии HBV. Выявлены как значительные, так и минимальные диапазоны изменений серологического уровня HBsAg у одного и того же пациента независимо от уровня вирусной нагрузки ДНК HBV на момент исследования.

Наименьшие концентрации HBsAg регистрировались в группе пациентов с неактивным носительством HBV (женщины/мужчины – 12/6): среднее значение показателя составило 4732,82±1692,75 МЕ/мл. В 73,2% (41/56) образ-

цов крови от 13 пациентов данной группы серологический уровень HBsAg был менее 1000 МЕ/мл, большинство из этих образцов – 73% (30/41) от 8 пациентов содержали минимальную концентрацию HBsAg (от 0,1 до 45,89 МЕ/мл), в остальных – 27% (11/41) она была в пределах от 100 до 860 МЕ/мл. В 14,3% (8/56) образцов крови (2 пациента) концентрация HBsAg колебалась от 2430 до 9110 МЕ/мл. В 12,5% (7/56) образцов (3 пациента) серологический уровень HBsAg был выше 10 000 МЕ/мл: в 7,1% (4/56) – от 10 709 до 17 340 МЕ/мл и в 5,4% (3/56) – от 35 560 до 65 140 МЕ/мл.

У неактивных носителей HBV, как и у больных HBe-негативным ХГВ, концентрация HBsAg была достоверно ниже, чем у больных HBe-положительным ХГВ, на фоне как нормальной, так и повышенной активности АлАТ в крови ($p < 0,01$).

Трехкратное обследование с интервалом в 6–12 мес показало, что у 5 неактивных носите-

Таблица 2

Средний серологический уровень HBsAg в образцах крови больных HBe-положительным и HBe-негативным ХГВ в зависимости от уровня АлАТ

Серологический уровень HBsAg, МЕ/мл	АлАТ – норма	АлАТ > нормы
HBe-негативный ХГВ	11 159,3*±1497,6 n=176	14 152,8*±2679,2 n=60
HBe-положительный ХГВ	132 645**±65 909 n=2	114 543,3**±37 691,2 n=12

*-** $p < 0,01$.

лей HBV с HBsAg в крови более 2000 МЕ/мл на фоне неопределяемого уровня вирусемии HBV отмечалось как повышение, так и понижение концентрации HBsAg в течение указанного времени, например от 2430 до 17 340 МЕ/мл и от 10 709 до 35 560 МЕ/мл. У 77% (10/13) обследуемых с HBsAg менее 1000 МЕ/мл регистрировалось дальнейшее снижение содержания HBsAg при наблюдении в течении 1,5–2 лет. В целом у большинства неактивных носителей HBV (83,3%, 15/18) при трехкратном динамическом обследовании обнаруживалось снижение концентрации HBsAg в крови, причем у 44,4% (8/18) человек регистрировались наименьшие показатели – от 0,7 до 12 МЕ/мл, которые через 1,5–2 года постепенно снизились до минимальных (0,7–2,3 МЕ/мл), а у 3 пациентов зафиксирован сероклиренс HBsAg.

Обсуждение результатов исследования

Проведенное исследование показало, что концентрация поверхностного антигена в крови значительно различается между HBe-положительной и HBe-отрицательной фазами хронической HBV-инфекции, что согласуется с большинством данных других авторов [7, 8, 14].

При анализе колебаний серологического уровня HBsAg у больных HBe-отрицательным ХГВ при динамическом наблюдении в течение 1,5–2 лет не выявлено связи содержания поверхностного антигена в крови с уровнем вирусемии HBV, что также отмечено в ряде работ [4, 11, 17].

Относительно корреляции серологического уровня HBsAg и уровня АлАТ сведения противоречивы. Часть исследователей выявила взаимосвязь активности АлАТ с концентрацией поверхностного антигена [1], а другими авторами показано отсутствие корреляционной связи между этими двумя параметрами вне зависимости от фазы хронической HBV-инфекции, что согласуется с результатами нашего исследования [4, 10].

В 2009–2010 гг. опубликованы данные о том, что в большинстве случаев у неактивных носителей HBV при динамическом обследовании регистрируются низкие концентрации HBsAg в крови – в 90% случаев ниже 1000 МЕ/мл [1], в 80% случаев ниже 5000 МЕ/мл [5].

В представляемом исследовании выявлены сопоставимые результаты. Так, у неактивных носителей HBV серологический уровень HBsAg менее 1000 МЕ/мл при динамическом обследовании был зарегистрирован в 72,2% (13/18) случаев, у большинства (61,5%) отмечены минимальные значения (от 0,1 до 42 МЕ/мл). В 38,5% (5/13) содержание HBsAg колебалось от 100 до 860 МЕ/мл. В 11,1% концентрация HBsAg в крови была в пределах от 2430 до 9110 МЕ/мл.

Как и по данным J. Jaroszewicz и соавт. [4], у части (16,7%) пациентов, включенных в настоящее исследование, серологический уровень HBsAg был выше 10 000 МЕ/мл (от 10 709 до 65 140 МЕ/мл).

Хотелось бы обратить внимание на одно из заключений работы M.R. Brunetto и соавт. [1]. Проанализировав итоги динамического обследования пациентов с HBe-негативной формой хронической HBV-инфекции, инфицированных генотипом D HBV, авторы сделали вывод о том, что однократное выявление в крови содержания HBsAg < 1000 МЕ/мл и ДНК HBV ≤ 2000 МЕ/мл с высокой достоверностью (94%) позволяет диагностировать неактивное носительство вируса гепатита В.

Как показало проведенное исследование, серологический уровень HBsAg менее 1000 МЕ/мл регистрировался не только у неактивных носителей HBV, признанных таковыми по результатам комплексного динамического обследования, но и у некоторых больных HBe-отрицательным ХГВ (37%) с неопределяемым уровнем ДНК HBV в крови. Исходя из этого, учитывая возможность выявления при динамическом наблюдении неопределяемого уровня ДНК HBV на фоне нормальной активности АлАТ не только у неактивных носителей HBV, но и у ряда больных HBe-отрицательным ХГВ, необходим динамический контроль (как минимум 1,5–2 года) уровней ДНК HBV, HBsAg и АлАТ у пациентов с HBe-отрицательной хронической HBV-инфекцией, что может выявить «истинных» неактивных носителей вируса гепатита В.

Полученные данные о низкой концентрации поверхностного антигена у части неактивных носителей HBV позволяют рассматривать определение количественного содержания HBsAg в качестве теста, дающего дополнительный критерий диагноза «неактивное носительство вируса гепатита В».

Список литературы

1. Brunetto M.R., Oliveri F., Colombatto P. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139, N 2. – P. 483–490.
2. Chen C.H., Lee C.M., Wang J.H. Correlation of quantitative assay of hepatitis B surface antigen and HBV DNA levels in asymptomatic hepatitis B virus carriers // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 16, N 11. – P. 1213–1218.
3. Deguchi M., Yamashita N., Kagita M. et al. Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay // *J. Virol. Methods*. – 2004. – Vol. 115. – P. 217–222.
4. Jaroszewicz J., Serrano B.C., Deterding K. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52, N 4. – P. 514–522.
5. Jaroszewicz J., Serrano B.C., Deterding K. et al. HBsAg serum levels are associated with the phase of HBV-

- infection // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50 (suppl. 1). – P. 139. – Abstract: 364.
6. *Kuhns M.C., Kleinman S.H., McNamara A.L.* The REDS Study Group. Lack of correlation between HBsAg and HBV DNA levels in blood donors who test positive for HBsAg and anti-HBc: implications for future HBV screening policy // *Transfusion.* – 2004. – Vol. 44, N 9. – P. 1332–1339.
 7. *Lei J.H., Yang X., Luo H.Y.* Serum HBsAg concentration and HBV replication level in hepatitis B patients with positive serum HBsAg and HBeAg // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2006. – Vol. 31, N 4. – P. 548–551.
 8. *Lu L., Ye D.-W., Wang Y.-D.* Relationship between HBV cccDNA and HBsAg levels is associated with HBeAg statuses of chronic hepatitis B patients // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50 (suppl. 1). – P. 209. – Abstract: 567.
 9. *Mühlbacher A., Weber B., Bürgisser P.* Multicenter study of a new fully automated HBsAg screening assay with enhanced sensitivity for the detection of HBV mutants // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 197. – P. 55–64.
 10. *Nguyen T., Thompson A.J., Bowden S.* Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a prospective on Asia // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52, N 4. – P. 508–513.
 11. *Ozdil B., Cosar A.M., Akkiz H.* Negative correlation between viral load and HBsAg levels in chronic HBV-infected patients // *Arch. Virol.* – 2009. – Vol. 154, N 9. – P. 1451–1455.
 12. *Rodella A., Galli C., Terlenghi L.* et al. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol. 37, N 3. – P. 206–212.
 13. *Su T.H., Hsu C.S., Chen C.L.* Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B // *Antivir. Ther.* – 2010. – Vol. 15, N 8. – P. 1133–1139.
 14. *Thompson A.J., Nguyen T., Iser D.* Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51, N 6. – P. 1933–1944.
 15. *Villar L.M., Medina H., Villela-Nogueira C.A.* et al. Saliva as a source for hepatitis B virus diagnosis // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 52 (suppl. 1). – P. 248. – Abstract: 634.
 16. *Wang G.S., Wang M.M., Xie Q.L.* Expression and clinical significance of HBsAg and HBcAg in hepatocytes in chronic hepatitis B // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2004. – Vol. 12, N 5. – P. 287–289.
 17. *Wiegand J., Wedemeyer H., Finger A.* A decline in hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) predicts clearance, but does not correlate with quantitative hbeag or HBV DNA levels // *Antivir. Ther.* – 2008. – Vol. 13, N 4. – P. 547–554.

УДК 616.36-004-085.281.8

Возможности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HCV-инфекции

Е.Н. Бессонова

(Государственное учреждение здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1», Областной гепатологический центр, г. Екатеринбург)

Potentials of antiviral therapy at patients with liver cirrhosis in an outcome of HCV-infection

E.N. Bessonova

Цель исследования. Изучение эффективности и осложнений противовирусной терапии у больных циррозом печени HCV-этиологии.

Материал и методы. В исследование было включено 57 больных циррозом HCV-этиологии классов А и В по шкале Child–Pugh, лечившихся в Свердловском областном гепатологическом центре на базе ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург) в период 2008–2010 гг. Обследуемые были разделены на две группы: первая (27 человек) получала *противовирусную терапию* (ПВТ), вторая (30 человек) – не получала.

Результаты. Наиболее значимым фактором положительного ответа на ПВТ (даже временно) является не 1-й генотип вируса С. Различия в средних показателях MELD в исследуемых группах пациентов на момент начала наблюдения и после его окончания показывают, что проведение ПВТ позволяло сохранить степень тяжести цирроза на прежнем уровне без дальнейшего прогрессирования, а в некоторых случаях при достижении положительного ответа на противовирусное лечение достичь определенного регресса заболевания.

Выводы. Оптимальными кандидатами для проведения противовирусной терапии являются больные более молодого возраста с HCV-ассоциированным циррозом печени класса А по шкале Child–Pugh, с не 1-м генотипом. При назначении данного лечения следует учитывать высокий риск развития инфекционных осложнений.

Ключевые слова: цирроз печени, противовирусная терапия, генотип вируса.

Aim of investigation. To study efficacy and complications of antiviral therapy in patients with liver cirrhosis of HCV-etiology.

Material and methods. Original study included 57 patients with liver cirrhosis of HCV-etiology of A and B classes by Child-Pugh, treated in Sverdlovsk regional center of hepatology, based on «Sverdlovsk regional hospital №1» (Yekaterinburg) in 2008 to 2010. All patients were separated into two groups: the first (27 cases) received *antiviral therapy* (AVT), the second (30 cases) – received no AVT.

Results. The most significant factor of the positive response to AVT (even transient) was presence of non-1-st genotype of the virus C. Differences in average MELD indices in studied groups of patients at the moment of the investigation onset and after its termination show, that AVT allowed to maintain the degree of severity of cirrhosis at initial level without further progression, and in some cases at achievement of the positive response to antiviral treatment, to reach certain regression of disease.

Conclusions. Optimal candidates for antiviral therapy are patients of younger age with the HCV-associated liver cirrhosis of Child-Pugh A and B classes, with non 1-st genotype. At prescription of this treatment it is necessary to take into account high risk of infections development.

Key words: liver cirrhosis, antiviral therapy, virus genotype.

Бессонова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, главный специалист-гастроэнтеролог Свердловской области, заведующая Областным гепатологическим центром. Контактная информация для переписки: ben@okb1.ru

Тяжелые заболевания печени, являющиеся следствием HCV-инфекции, во всем мире продолжают оставаться самым частым показанием к трансплантации органа. После того как установлен диагноз *цирроза печени* (ЦП) указанной этиологии, частота декомпенсации составляет около 5% в год [15]. Несмотря на то, что воздействие вируса гепатита С на морфологию трансплантата у реципиентов существенно варьирует, печеночная недостаточность после пересадки, как следствие рецидива HCV-инфекции, является наиболее частой причиной смерти и ретрансплантации. Острый лобулярный гепатит развивается примерно у 75% HCV-реципиентов в первые 6 мес после пересадки печени [10–12]. К 5-му году после операции более 80% HCV-инфицированных реципиентов имеют гистологические признаки хронического повреждения трансплантата вирусом гепатита С, из них у 30% есть признаки цирроза [2, 11, 16]. Однако, несмотря на влияние рецидива HCV-инфекции на трансплантат, отдаленные результаты выживания реципиентов сравнимы с таковыми при большинстве других терминальных заболеваний печени [4, 9].

Современные подходы к терапии HCV-инфекции у больных, нуждающихся в трансплантации, можно было бы разделить на 2 категории: претрансплантационная *противовирусная терапия* (ПВТ), которая назначается с целью предотвращения реинфекции, и посттрансплантационная, назначаемая с целью эрадикации рецидивирующей инфекции и предотвращения потери трансплантата. Претрансплантационная терапия с использованием малых, постепенно увеличивающихся доз интерферона (low-accelerating dose regimen – LADR) является эффективной методикой лечения, но может быть использована лишь у подходящих для этого пациентов [6]. Достижение вирусологического ответа во время лечения существенно снижает риск рецидива HCV-инфекции после операции [6, 7, 9].

Вероятно, оптимальным результатом претрансплантационной ПВТ следует считать достижение неопределяемого уровня РНК HCV до трансплантации с целью устранить риск рецидива инфекции. Вторая задача, которая еще более труднодостижима, – обратное развитие декомпенсации ЦП и таким образом снятие необходимости пересадки печени.

Два исследования, подтверждающих то, что претрансплантационная терапия может снизить частоту и уменьшить последствия рецидива HCV-инфекции после трансплантации, были опубликованы в 2004 и 2005 гг. [6, 8]. G.T. Everson и соавт. (University of Colorado) опубликовали предварительные результаты лечения 124 больных с декомпенсированным HCV-ассоциированным ЦП, получивших лечение пегилированным и непегилированным интерфероном и рибавирином. Средний балл по шкале Child–Pugh у пациентов данной

группы составлял 7,4, по шкале MELD (Model of End Stage Liver Disease) – 11. Вирусологический ответ во время лечения достигал 46%, устойчивый вирусологический ответ – 24%. Показатели были достоверно выше у больных с генотипом вируса 2 или 3 (50%), чем у больных с генотипом 1 (13%). Рецидив HCV-инфекции удалось предотвратить у всех пациентов с устойчивым вирусологическим ответом. В исследовании X. Fornis и соавт. из университета Барселоны было пролечено 30 больных (50% класс А по Child–Pugh) в среднем в течение 12 нед. Рецидив HCV-инфекции предупрежден у $\frac{2}{3}$ пациентов, снижение дозы потребовалось в 60% случаев, в 20% пришлось преждевременно прервать терапию [9]. В среднем, по данным разных авторов, несмотря на различия в режиме терапии, вирусологический ответ во время лечения достигался примерно у 30% больных (от 18 до 56%) при 1-м генотипе и у 83% (от 82 до 100%) при 2–3-м генотипах [14].

Риск, связанный с ПВТ у больных с HCV-инфекцией и декомпенсированным циррозом, находящихся в Листе ожидания пересадки печени, обусловлен развитием тяжелых осложнений лечения. Необходимость снижения дозы или прерывания терапии возникает почти у 30% больных из-за развития тяжелых побочных эффектов [14]. У пациентов с циррозом печени, получающих противовирусное лечение, частота инфекционных осложнений выше по сравнению с больными, не получающими терапию. Факторами, связанными с развитием инфекции, являются более высокий балл по шкале Child–Pugh и нейтропения – $0,9 \times 10^9/\text{л}$ и менее [13].

Учитывая риск возникновения у больных циррозом осложнений противовирусной терапии, проводить ее рекомендуется только в специализированных гепатологических центрах, располагающих большим опытом лечения таких больных. Подобная тактика терапии лимитирована тем, что она может быть использована для пациентов с умеренной декомпенсацией ЦП, так как при ее выраженной форме (Child–Pugh класс В или С, MELD более 20 баллов) имеется крайне высокий, неприемлемый риск развития осложнений [5].

Больные, ранее не ответившие на лечение пегилированным интерфероном и рибавирином, не являются подходящими кандидатами для данной методики, поскольку вероятность достижения неопределяемого уровня РНК у них крайне низка (10%). Напротив, пациенты, у которых развился рецидив после проведенного ранее противовирусного лечения, имеют большую вероятность достижения ответа в ходе терапии [13].

Доступные на сегодняшний день сведения говорят в пользу использования ПВТ у больных, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, имеющих невысокий балл по шкале MELD и по Child–Pugh (табл. 1). Идеальной группой

для такой терапии являются пациенты, готовящиеся к пересадке от живого донора или имеющие компенсированный цирроз с гепатоцеллюлярной карциномой, так как эта группа больных обычно имеет более низкий уровень MELD, чем больные с декомпенсированным циррозом, ожидающие трупную трансплантацию [17]. В настоящее время проводится большое мультицентровое исследование эффективности дотрансплантационного противовирусного лечения больных с компенсированным циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой, готовящихся к родственной трансплантации [14].

Послетрансплантационная ПВТ может быть назначена до появления каких-либо клинических проявлений рецидива инфекции (предупреждающая терапия): ранняя послетрансплантационная терапия — при первых клинических признаках рецидива, отсроченная послетрансплантационная терапия — только тогда, когда заболевание имеет прогрессирующее течение или выявляются явные тяжелые гистологические признаки воспаления и склероза. Идеальное время для начала ПВТ после трансплантации печени пока четко не определено. Частота вирусологического ответа у больных, начавших раннюю противовирусную терапию, не превышает таковую в сравнении с другими режимами, а переносимость лечения существенно лимитирует его возможности [3].

Таким образом, в настоящее время единое мнение сводится к тому, что оптимальным является назначение терапии в период, когда появляются клинические признаки рецидива заболевания. Применение пегилированного интерферона и рибавирина приводит к устойчивому вирусологическому ответу примерно у 30% пролеченных больных [1]. Переносимость ПВТ более ограничена в сравнении с нетрансплантированными пациентами, так как на фоне проводимой терапии чаще развиваются разного рода иммунологические осложнения, включая острое и хроническое отторжение трансплантата, аутоиммунно-подобный гепатит [14].

В целом по причине недостаточного количества контролируемых рандомизированных исследований, разнородности исследуемых групп по степени тяжести цирроза, различной длительности наблюдения за больными не представляется возможным сказать, являются ли осложнения, развившиеся на фоне противовирусной терапии, частью естественного течения заболевания или следствием проводимого лечения.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 57 больных циррозом печени HCV-этиологии, лечившихся в Свердловском областном гепатологическом центре на базе ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург) в период 2008–2010 гг. Диагноз цирроза ставился на осно-

вании результатов УЗИ брюшной полости, при котором выявлены признаки портальной гипертензии (спленомегалия — площадь селезенки более 70 см², расширение воротной вены более 12 мм и/или развившиеся коллатерали в области пупочной вены, или асцит), а также с учетом данных ЭГДС (расширение вен пищевода I–II степени), наличия тромбоцитопении ($116 \times 10^9/\text{л}$). Критериями отбора пациентов были: выявление цирроза печени со степенью тяжести по шкале Child–Pugh от 5 до 8 баллов и MELD от 5 до 10 баллов, наличие положительных антител к гепатиту С, определяемая RNA HCV в сыворотке крови. У 5 (8,8%) больных диагноз был подтвержден данными биопсии печени с высоким индексом склероза (4 балла по Knodell).

Обследуемые были разделены на две группы: первая (27 человек) получала противовирусную терапию, вторая (30 человек) — не получала.

Критериями исключения являлись:

- класс по Child–Pugh более 8 баллов, MELD более 10 баллов;
- выраженная тромбоцитопения менее $65 \times 10^9/\text{л}$;
- количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- трансплантация органов;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, неконтролируемый сахарный диабет;
- аутоиммунные расстройства;
- гемоглобин менее 80 г/л;
- повышение уровня креатинина выше нормы;
- коинфекция HBV или HIV;
- наличие в анамнезе или имеющиеся на момент обследования депрессия или психические расстройства;
- возраст младше 18 лет и старше 65 лет.

Режим лечения и дозы: пегилированный интерферон α -2a (подкожно, начальная доза 180 мкг со снижением до 90 мкг один раз в неделю) и рибавирин (800–1000 мг/сут *per os*) назначали 21 больному, пегилированный интерферон α -2b получали 6 больных (подкожно один раз в неделю; от начальной дозы в 100 мкг снижение при необходимости до 50 мкг) и рибавирин в той же дозе.

Среди больных, получавших ПВТ, у 9 (33,3%) ранее не удалось добиться эффекта противовирусного лечения по поводу гепатита С в период до развития клинических проявлений цирроза печени, из них у 6 развился рецидив на фоне терапии или сразу после ее окончания и 3 человека не ответили на лечение.

Группу сравнения, полностью соответствующую по полу, возрасту, классу Child–Pugh и MELD, составили 30 больных с циррозом HCV-этиологии, не получавших ПВТ.

Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, пациенты обеих групп до начала терапии были сопоставимы по тяжести заболевания. Средняя продолжительность ПВТ

Таблица 1

Результаты ПВТ у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени до трансплантации по данным разных авторов

Авторы	Количество больных	Противовирусная терапия	Тяжесть заболевания	Вирусологический ответ на фоне противовирусной терапии, %				Побочные эффекты
				Генотипы 1 и 4	Генотипы 2 и 3	Генотипы 1 и 4	Генотипы 2 и 3	
Противовирусная терапия, продолжавшаяся до момента трансплантации								
Stirrip и соавт. [5]	15	Интерферон 1 MU 3 раза в неделю или ежедневно, рибавирин 400 мг в день Средняя продолжительность 8 нед	Средний балл по Child–Pugh 11,9	18	100	–	–	20 тяжелых побочных эффектов у 13 пациентов
Thomas и соавт. [39]	20	Интерферон 5 MU ежедневно Средняя продолжительность 14 нед	Средний балл по Child–Pugh 10,0 Средний MELD 12–13	56	100	–	–	Снижение доз не потребовалось. У 15% пациентов лечение временно прерывалось У 50% больных потребовалось снижение дозы, у 20% – преждевременное окончание лечения
Forns и соавт. [9]	30	Интерферон 3 MU ежедневно, и рибавирин 800 мг в день Средняя продолжительность 12 нед	50% класс A по Child–Pugh	30	82	–	–	
Противовирусная терапия с целью достижения устойчивого вирусологического ответа								
Everson [6]	124	Интерферон 1,5–3 MU 3 раза в неделю ($n=119$) Пегилированный интерферон ($n=5$) и рибавирин 600–1200 мг в день Средняя продолжительность 6 мес (для генотипов 2–3) и 12 мес (для генотипа 1)	Средний балл по Child–Pugh 7,4 (45% класс A по Child–Pugh) Средний MELD 11,0	30	83	13	50	У 71% пациентов не достигнуто полной дозы, у 13% – преждевременное окончание терапии
Iacobellis и соавт. [13]	66	Пегилированный интерферон α -2b (1,0 мкг/кг/нед) и рибавирин (800–1000 мг в день) Средняя продолжительность 24 нед	6% класс A по Child–Pugh, 71% класс B по Child–Pugh Средний MELD 14,2	30	83	7	44	У 59% не достигнуто полной дозы/полного курса, у 20% – преждевременное окончание терапии
Tekin и соавт. [17]	20	Пегилированный интерферон α -2a 135 мкг/нед и рибавирин 1–1,2 г в день Средняя продолжительность 48 нед	30% класс A по Child–Pugh 70% класс B по Child–Pugh	45	–	30	–	У 30% преждевременное окончание терапии

Таблица 2

Характеристика пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, получавших ПВТ, и группы сравнения до начала терапии (n = 57)

Показатель	Группа, получавшая ПВТ, n=27	Группа сравнения, n=30	p
Средний MELD, баллы	M=6,85 (95% ДИ: 6,43–7,27) Me=7 (МКД: 6–7,5)	M=6,81 (95% ДИ: 6,36–7,26) Me=7 (МКД: 6–8)	0,92
Средний балл по Child–Pugh, баллы	M=5,78 (95% ДИ: 5,41–6,15) Me=6 (МКД: 5–6)	M=5,72 (95% ДИ: 5,43–6,01) Me=6 (МКД: 5–6)	0,94
Средний возраст, лет	M=43,22 (95% ДИ: 39,67–46,77) Me=43 (МКД: 35–51,5)	M=47,75 (95% ДИ: 44,67–50,83) Me=47,5 (МКД: 44,5–55,25)	0,03
Мужчины	16 (59,26%) (95% ДИ: 38,8–77,61%)	11 (36,67%) (95% ДИ: 19,93–56,14%)	0,11
Женщины	11 (40,74%) (95% ДИ: 22,39–61,2%)	19 (63,33%) (95% ДИ: 43,86–80,07%)	
Ранее получавшие ПВТ	9 (33,33%) (95% ДИ: 16,52–53,96%)	8 (26,67%) (95% ДИ: 12,28–45,89%)	0,77
Средний уровень АлАТ, ЕД/л	M=149,71 (95% ДИ: 113,73–185,69) Me=123 (МКД: 84,5–178)	M=125,9 (95% ДИ: 92,19–159,61) Me=100 (МКД: 63,5–147)	0,19
Средний уровень АсАТ, ЕД/л	M=107,48 (95% ДИ: 82,81–132,15) Me=78 (МКД: 56–138,5)	M=98,13 (95% ДИ: 77,32–118,94) Me=76 (МКД: 53,25–140)	0,46
Уровень тромбоцитов, 10 ⁹ /л	M=98,22 (95% ДИ: 92,5–103,94) Me=100 (МКД: 89–111)	M=88,58 (95% ДИ: 82,64–94,52) Me=88 (МКД: 76–101,75)	0,02
Средний уровень лейкоцитов, 10 ⁹ /л	M=5,23 (95% ДИ: 4,41–6,05) Me=5,1 (МКД: 3,3–6,4)	M=4,28 (95% ДИ: 3,69–4,87) Me=4,15 (МКД: 3,05–5,05)	0,07
Средний уровень ГГТП, ЕД/л	M=88,77 (95% ДИ: 76,08–101,46) Me=82,5 (МКД: 65,25–100,25)	M=84,28 (95% ДИ: 64,69–103,87) Me=75 (МКД: 44,5–105,5)	0,36
Генотип 1 Средняя вирусная нагрузка, копий/мл	18 (66,67%) (95% ДИ: 46,04–83,48%)	22 (73,33%) (95% ДИ: 54,11–87,72%)	0,77
Генотипы 2–3 Средняя вирусная нагрузка, копий/мл	9 (33,33%) (95% ДИ: 16,52–53,96%)	8 (26,67%) (95% ДИ: 12,28–45,89%)	0,77
Индекс массы тела, кг/м ²	M=23,88 (95% ДИ: 23,02–24,74) Me=24,1 (МКД: 22,35–25,2)	M=24,23 (95% ДИ: 22,51–25,95) Me=23,2 (МКД: 20,875–25,425)	0,38

составила 30,8 нед (от 6 до 52 нед). Сокращение срока терапии было вынужденным из-за развития побочных эффектов.

Полученные результаты обработаны статистически. Для их описания использовались сле-

дующие подходы: *количественные показатели* – в виде среднего (M), 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ), медианы (Me), межквартильного диапазона (МКД), минимума и максимума; *качественные данные* – абсолютное

Таблица 3

Результаты ПВТ у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени

Показатель	Генотип 1, n=18 (66,7%)	Генотипы 2 и 3, n=9 (33,3%)	p
Рецидив во время терапии n=5 (18,52%), 95% ДИ: 6,3–38,08%	4 (14,81%) 95% ДИ: 4,19–33,73%	1 (3,7%) 95% ДИ: 0,09–18,97%	0,64
Устойчивый вирусологический ответ n=4 (14,81%), 95% ДИ: 4,19–33,73%	0 95% ДИ: 0–12,77%	4 (14,81%) 95% ДИ: 4,19–33,73%	0,007
Отсутствие ответа n=7 (25,93%), 95% ДИ: 11,11–46,28%	6 (22,22%) 95% ДИ: 8,62–42,26%	1 (3,7%) 95% ДИ: 0,09–18,97%	0,36
Преждевременная отмена терапии n=11 (40,74%), 95% ДИ: 22,39–61,2%	8 (29,63%) 95% ДИ: 13,75–50,18%	3 (11,11%) 95% ДИ: 2,35–29,16%	0,69

число наблюдений, относительное число наблюдений (%), 95% доверительный интервал для доли, рассчитанный точным биномиальным методом. С целью сравнения групп использовались: для количественных показателей – непараметрический критерий Манна–Уитни, для качественных – точный критерий Фишера. Для того чтобы сделать поправку на возраст и уровень тромбоцитов для количественных данных применялся ковариационный анализ, для качественных – логистическая регрессия. Для сравнения данных «до–после» применен дисперсионный анализ повторных измерений с анализом ковариат.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных циррозом печени HCV-этиологии классов А и В по Child–Pugh (с показателем до 8 баллов) и по MELD до 10 баллов, леченных пегилированным интерфероном α -2 и рибавирином, при наличии 1-го генотипа HCV устойчивого вирусологического ответа не получено ни у одного (против 4 больных с генотипами 2 и 3, $p < 0,05$) – табл. 3. Временный вирусологический ответ с быстрым развитием рецидива на фоне терапии отмечен у 5 пациентов, причем у всех рецидив наблюдался в течение первых 3 месяцев терапии. У 7 больных не было отрицательного результата ПЦР по HCV ни после 4 нед, ни после 12 нед лечения, что расценено как отсутствие ответа на ПВТ. Из них 6 пациентов имели 1-й генотип HCV против 1 больного с генотипами 2 и 3.

Обследуемые, у которых не было получено ни вирусологического, ни биохимического ответа, а также те, у кого пришлось преждевременно прекратить ПВТ из-за развития побочных эффектов, были отнесены в подгруппу полностью не ответивших на лечение. Пациенты, достигшие устойчивого вирусологического ответа, и больные, у которых развился рецидив на фоне терапии, были отнесены к группе, перспективной в отношении излечения вирусной инфекции [13].

В соответствии с полученными данными (табл. 4) наиболее значимым фактором положительного ответа на ПВТ является генотип вируса

($p < 0,05$), в то время как фактор вирусной нагрузки для генотипа 1b оказался статистически незначим. Для пациентов с не 1-м генотипом наличие исходно высокой вирусной нагрузки также не повлияло на благоприятный результат противовирусного лечения. Определенную положительную роль играет молодой возраст больных и невысокий уровень цитолиза (АЛТ). Различия в индексе массы тела, ГГП и уровне тромбоцитопении были недостоверными.

У 11 больных терапия была преждевременно прекращена из-за тех или иных осложнений, развившихся в сроки от 6 до 14 нед (табл. 5). Полной отмене препаратов предшествовала попытка снижения дозы интерферона и рибавирина. Все причины преждевременного прекращения лечения можно разделить на инфекционные и цитопенические.

Как видно из табл. 5, явления лейкопении наблюдались у всех пациентов, получавших ПВТ. У больных данной категории критической считалось снижение уровня гранулоцитов до $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения оценивалась критической при снижении уровня тромбоцитов до $45 \times 10^9/\text{л}$. Факторы, стимулирующие лейкопоз, в исследовании не применялись. Инфекционные осложнения, послужившие причиной отказа от ПВТ, развились у 22,2% больных, критические цитопении у 18,5%. Критического уровня лейкопении и тромбоцитопении в группе сравнения зарегистрировано не было.

В группе, получавшей ПВТ, общее число инфекционных осложнений составило 9 случаев (33,3%), развившихся у 6 больных, а в группе без ПВТ – 4 случая (13,3%) у 3 пациентов (табл. 6). Появление симптомов инфекции служило поводом для отмены противовирусного лечения и назначения антибактериальной терапии. Сохранение высокой, монотонной лихорадки в сочетании с другими симптомами интоксикации (слабость, головная боль, выраженная потливость) расценивалось как проявление инфекции, однако точной ее локализации выявить не удалось. Назначение антибиотикотерапии во всех случаях (кроме герпетической инфекции) позволило быстро купировать инфекционные осложнения.

Таблица 4

Показатели у группы пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени
в зависимости от ответа на ПВТ

Показатель	Не ответившие на ПВТ (n=18)	Полный или временный ответ на ПВТ (n=9)	P
Возраст, лет	M=45,44 (95% ДИ: 40,94–49,94) Me=45 (МКД: 38,25–54)	M=38,78 (95% ДИ: 33,13–44,43) Me=38 (МКД: 33–44)	0,08
MELD, баллы	M=6,89 (95% ДИ: 6,35–7,43) Me=7 (МКД: 6–7)	M=6,78 (95% ДИ: 5,94–7,62) Me=7 (МКД: 6–8)	0,98
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	M=98,83 (95% ДИ: 91,38–106,28) Me=100 (МКД: 90,75–111,75)	M=97,00 (95% ДИ: 86,15–107,85) Me=94 (МКД: 89–110)	0,60
АлАТ, ЕД/л	M=157,28 (95% ДИ: 111,47–203,09) Me=128,5 (МКД: 99–177,5)	M=134,58 (95% ДИ: 63,83–205,33) Me=87 (МКД: 76–178)	0,38
ГГТП, ЕД/л	M=93,12 (95% ДИ: 75,51–110,73) Me=87 (МКД: 69–129)	M=80,56 (95% ДИ: 61,38–99,74) Me=78 (МКД: 64–91)	0,34
Сахар крови, моль/л	M=5,53 (95% ДИ: 5,13–5,93) Me=5,4 (МКД: 4,95–5,775)	M=5,37 (95% ДИ: 4,74–6) Me=5,1 (МКД: 4,8–5,9)	0,71
Вирусная нагрузка, копий/мл Генотипы 2 и 3	M=386 000 (95% ДИ: –690 197,13–1 462 197,13) Me=56 000 (МКД: 33 500–408 500)	M=899 000 (95% ДИ: –525 281,16–2 323 281,16) Me=430 000 (МКД: 360 000–760 000)	0,28
Вирусная нагрузка, копий/мл Генотип 1b	M=430 478,57 (95% ДИ: –77 013,64–938 013,64) Me=154 000 (МКД: 68 525–258 850)	M=334 725 (95% ДИ: –218 284,15–888 284,15) Me=308 500 (МКД: 53 225–590 000)	0,99
Индекс массы тела, кг/м ²	M=23,86 (95% ДИ: 22,7–25,02) Me=24,2 (МКД: 22,2–25,25)	M=23,93 (95% ДИ: 22,48–25,38) Me=23,3 (МКД: 23,2–25,1)	0,86
Число больных с генотипом 1b	16 (88,89%) (95% ДИ: 65,29–98,62)	2 (22,22%) (95% ДИ: 2,81–60,01)	0,001

Безусловно, конечной целью противовирусного лечения больных с HCV-ассоциированным ЦП является предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и в идеальном случае исключение необходимости трансплантации печени. Переоценка показателя MELD у исследуемой группы больных по окончании срока наблюдения и сравнение его с исходным были единственным объективным способом, определявшим изменение степени прогрессирования цирроза (табл. 7).

При отсутствии противовирусного лечения за время наблюдения выявлено статистически достоверное ухудшение состояния пациентов, что было объективно оценено расчетом количества баллов по шкале MELD (p=0,03).

Различия в средних показателях MELD в группах больных, получавших ПВТ и без нее, на момент начала наблюдения и после его окончания показывают, что проведение противовирусного лечения позволило как минимум сохранить степень тяжести цирроза на прежнем уровне, без дальнейшего прогрессирования, а в некоторых случаях при достижении положительного ответа на ПВТ достичь определенного регресса заболевания (см. рисунок).

Учитывая полученные данные, можно предположить, что проведение ПВТ у больных ЦП класса А (по шкале Child–Pugh) даже при отсутствии вирусологического ответа имеет положительный результат в отношении дальнейшего прогрессирования заболевания. Вероятно, эта тенденция стала

Таблица 5

Причины снижения дозы и преждевременной отмены ПВТ у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени (n = 11)

Показатель	Снижение дозы	Прекращение терапии	% от общего числа больных
Критическая лейкопения	5	5	18,52 (95% ДИ: 6,3–38,08)
Критическая тромбоцитопения	4	3 (в сочетании с лейкопенией)	11,11 (95% ДИ: 2,35–29,16)
Инфекционные осложнения		6	22,22 (95% ДИ: 8,62–42,26)

Таблица 6

Инфекционные осложнения у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, получавших и не получавших ПВТ, абс. число (%)

Показатель	Получавшие ПВТ (n=27)	Без ПВТ(n=30)	p
Острая пневмония	2 (7,41) (95% ДИ: 0,91–24,29)	2 (6,67) (95% ДИ: 0,82–22,07)	0,87
Грибковые поражения полости рта	1 (3,70) (95% ДИ: 0,09–18,97)	0 (95% ДИ: 0–11,57)	0,54
Герпетическая инфекция	1 (3,70) (95% ДИ: 0,09–18,97)	0 (95% ДИ: 0–11,57)	0,54
Монотонная лихорадка и другие симптомы интоксикации	5 (18,52) (95% ДИ: 6,3–38,08)	0 (95% ДИ: 0–11,57)	0,04
Рожистое воспаление	0 (95% ДИ: 0–12,77)	2 (6,67) (95% ДИ: 0,82–22,07)	0,56
Всего ...	9 (33,33) (95% ДИ: 16,52–53,96)	4 (13,33) (95% ДИ: 3,76–30,72)	0,17

Таблица 7

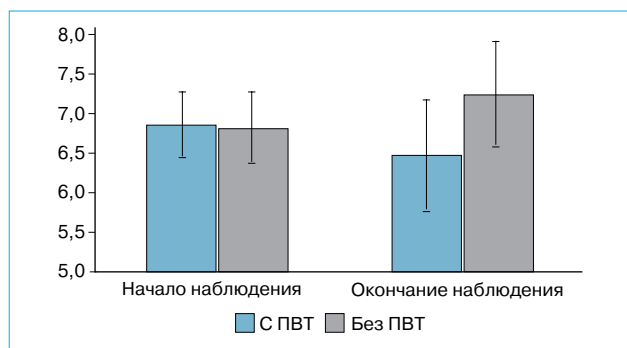
Средний показатель MELD (баллы) в группе пациентов, получавших и не получавших ПВТ на момент начала и окончания наблюдения

Показатель	На момент начала наблюдения	На момент окончания наблюдения	p (между началом и окончанием наблюдения)
Средний MELD в группе с ПВТ	M=6,85 (95% ДИ: 6,43–7,27) Me=7 (МКД: 6,0–7,5)	M=6,46 (95% ДИ: 5,75–7,17) Me=6 (МКД: 5,25–7,00)	0,06
Средний MELD в группе без ПВТ	M=6,81 (95% ДИ: 6,36–7,26) Me=7 (МКД: 6–8)	M=7,23 (95% ДИ: 6,56–7,90) Me=7 (МКД: 6–8)	0,03
p (между группами)	0,92	0,04	

бы более явной при увеличении срока дальнейшего наблюдения за больными.

В целом, говоря об эффективности проведения ПВТ у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, в данной работе был получен довольно низкий процент устойчивого вирусологического ответа (14,8%) и все ответившие на лечение боль-

ные имели не 1-й генотип вируса. Число инфекционных осложнений на фоне ПВТ существенно превышало их количество у пациентов без ПВТ. В то же время необходимость снижения уровня виремии у пациентов, находящихся в Листе ожидания пересадки печени, крайне важна в плане постоперационного течения реинфекции. Вопрос



Динамика степени тяжести цирроза печени по шкале MELD

отбора больных с циррозом печени для ПВТ, выбора оптимальных доз и длительности терапии требует дальнейшего тщательного изучения.

Список литературы

- Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin // *J. Hepatol.* – 2008. – N 49. – P. 274–287.
- Berenguer M., Ferrell L., Watson J. et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32, N 4. – P. 673–684.
- Bzowej N., Nelson D., Thommes J. et al. Randomized controlled trial of prophylactically administered peginterferon alfa-2a plus ribavirin vs no prophylaxis following orthotopic liver transplantation for hepatitis C: a report of initial safety and tolerability [abstract] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44 (suppl 1). – P. 188
- Charlton M., Ruppert K., Belle S.H. et al. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database // *Liver Transplant.* – 2004. – Vol. 10, N 9. – P. 1120–1130.
- Crippin J.S., McCashland T., Terrault N. et al. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation // *Liver Transplant.* – 2002. – Vol. 8, N 4. – P. 350–355.
- Everson G.T. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42, N 4. – P. 456–462.
- Everson G.T., Trotter J., Forman L. et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 255–262.
- Forman L.M., Lewis J.D., Berlin J.A. et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122, N 4. – P. 889–896.
- Forns X., Navasa M., Rodes J. Treatment of HCV infection in patients with advanced cirrhosis // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40, N 2. – P. 498–501.
- Gane E.J., Naoumov N.V., Qian K.P. et al. Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110, N 1. – P. 167–177.
- Gane E.J., Portmann B.C., Naoumov N.V. et al. Long-term outcome of hepatitis C virus infection after liver transplantation // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334, N 13. – P. 815–820.
- Guerrero R.B., Batts K.P., Burgart L.J. et al. Early detection of hepatitis C allograft reinfection after orthotopic liver transplantation: a molecular and histologic study // *Modern Pathology.* – 2000. – Vol. 13, N 3. – P. 229–237.
- Iacobellis A., Siciliano M., Perri F. et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study // *J. Hepatol.* – 2007. – N 46. – P. 206–212.
- Norah A., Terrault H. Hepatitis C Therapy Before and After Liver Transplantation. Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of California–San Francisco, San Francisco, CA // *Liver Transplant.* – 2008. – N 14. – P. 58–66.
- Sangionvanni A., Prati G.M., Fasani P. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 1303–1310.
- Sreekumar R., Gonzalez-Koch A., Maor-Kendler Y. et al. Early identification of recipients with progressive histologic recurrence of hepatitis C after liver transplantation // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32, N 5. – P. 1125–1130.
- Tekin F., Gunsar F., Karasu Z. et al. Safety, tolerability, and efficacy of pegylated-interferon alfa-2a plus ribavirin in HCV-related decompensated cirrhotics // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – N 27. – P. 1081–1085.

Выводы

Из-за высокого риска развития осложнений больные циррозом печени, получающие противовирусную терапию, должны тщательно наблюдаться в специализированных гепатологических центрах.

Оптимальными кандидатами для проведения противовирусной терапии являются пациенты с классом А по Child–Pugh, имеющие не 1-й генотип вируса гепатита С.

Проведение противовирусной терапии позволяет минимизировать скорость прогрессирования цирроза печени независимо от вирусологического ответа, а в некоторых случаях при достижении положительного ответа на противовирусное лечение достичь определенного его регресса.

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.281.8

Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С

М.В. Маевская

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

Preliminary results of open comparative randomized study PHG-M3/P01-09 «ORION» on application of «Phosphogliv» in combined therapy of chronic hepatitis C

M.V. Maevskaya

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), ранее не получавших противовирусного лечения.

Предварительные результаты. Четырехнедельное применение фосфоглива (глицирризиновой кислоты) в дозе 2,5 г внутривенно 5 раз в неделю, предшествующее началу противовирусной терапии (ПВТ) стандартным интерфероном α -2b/рибавирином по схеме, соответствующей выявленному у больных генотипу, привело на 4-й неделе лечения к статистически значимому снижению активности сывороточных трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сравнении с группой больных, получавших только стандартный интерферон α -2b/рибавирин ($p < 0,02$, Т-критерий Вилкоксона). На данном этапе ПВТ в обеих груп-

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of «Phosphogliv» in combined therapy of patients with *chronic hepatitis C* (CHC), that received no previous antiviral treatment.

Preliminary results. Four-week application of phosphogliv (glycirrhizinic acid) in a dose of 2,5 g iv 5 times per week, previous to onset of *antiviral therapy* (AVT) by standard interferon α -2b/ribavirin in the mode corresponding to revealed genotype, has resulted in statistically significant decrease of serum transaminases: *alanineaminotransferase* (ALT), *asparaginaminotransferase* (AST) and *gamma-glutamyltranspeptidase* (GGT) activity in comparison to the group of the patients, that received only standard interferon α -2b/ribavirin ($p < 0,02$, Wilcoxon T) to the 4-th week of treatment. At this stage of AVT statistically significant decrease of viral load level in comparison to reference value was observed in both groups. Analysis of cases with rapid virologic response (absence of HCV RNA or its level less than

Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава». Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава»

пах наблюдалось статистически значимое снижение уровня вирусной нагрузки в сравнении с ее исходным значением. Анализ случаев быстрого вирусологического ответа (отсутствии HCV RNA или ее количество менее 750 копий/мл через 4 нед лечения) показал: только в группе фосфоглив/стандартный интерферон α -2b/рибавирин было 3 таких пациента и что особенно важно – все с 1-м генотипом. Этот факт предполагает, что фосфоглив как адъювант в противовирусной терапии может усиливать эффективность стандартного лечения. В обеих группах отмечались ожидаемые побочные эффекты ПВТ, которые не требовали изменения режима лечения.

Заключение. Окончательные результаты данного исследования дадут возможность оценить роль быстрого вирусологического ответа в лечении ХГС стандартным интерфероном/рибавирином, выделить группу пациентов, для которых этот вид терапии сопровождается хорошим прогнозом, и определить роль фосфоглива как адъювантного средства в программах ПВТ.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, стандартный интерферон, фосфоглив, практические рекомендации.

Лечение хронического гепатита С (ХГС), несмотря на достигнутые успехи, все еще остается проблемой для специалистов в этой области. По мнению международных экспертов, стандартом лечения этого заболевания служит комбинация пегилированного интерферона с рибавирином. Однако эффективность данной схемы для пациентов с 1-м генотипом ХГС составляет приблизительно 50%, при генотипах 2 и 3 увеличивается до 80% [4]. Это означает, что приблизительно у каждого 5-го больного не удастся достичь устойчивого вирусологического ответа, что сопряжено с риском развития финальных стадий хронической инфекции – цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. Нельзя не учитывать экономические возможности региона, в котором проживают инфицированные пациенты, следовательно, объективные возможности финансовых затрат на их лечение также влияют на исход заболевания. В этом отношении важен опыт *Всемирного гастроэнтерологического общества* (ВГО), которое разрабатывает практические рекомендации по принципу «каскадов», учитывающие финансовые возможности разных стран. Все это послужило основанием для того, что в 2010 г. было организовано открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование по применению препарата «Фосфоглив» (IV фаза) в комбинированной терапии хронического гепатита С (PHG-M3/P01-09 «ОРИОН»).

В то же время следует отметить большой успех в анализе прогностических факторов устойчивого вирусологического ответа на лечение. К ним

750 copies/ml) within 4 wks of treatment has shown, that only the group phosphogliv/standard interferon α -2b/ribavirin included 3 such cases and that was especially important – all had the 1-st virus genotype. This fact assumes, that phosphogliv can enhance efficacy of standard treatment as adjuvant to antiviral therapy. In both groups usual side effects of AVT developed, which did not require change of treatment mode.

Conclusion. Final results of the presented study help to estimate the role of rapid virologic response in the treatment of CHC by standard interferon/ribavirin, to define group of patients for which this mode of therapy is associated with favorable prognosis, and to determine the role of phosphogliv as adjuvant agent in antiviral treatment programs.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, standard interferon, phosphogliv, practical references.

относятся всем хорошо известные генотип *вируса гепатита С* (HCV), уровень вирусной нагрузки на старте *противовирусной терапии* (ПВТ) и в процессе ее проведения (быстрый и ранний вирусологический ответы), давность инфекции и т. д. Особое внимание уделяется характеристикам пациента, которые потенциально влияют на успех лечения – это масса тела, присутствие инсулинорезистентности, алкогольный анамнез, сопутствующие инфекции, стадия болезни и др.

В последние годы получено много интересной информации о генетических особенностях больных в аспекте ответа на лечение интерфероном. Несколько независимых крупных исследований человеческого генома показали, что полиморфизм гена, кодирующего *интерлейкин 28* (Ил-28), ассоциируется с устойчивым вирусологическим ответом на лечение пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином [4, 7]. Ил-28 (интерферон лямбда) принимает участие в адаптивном иммунном ответе человека, аллель «СС» в сравнении с аллелями «СТ» или «ТТ» интерлейкина-28 типа В достоверно увеличивает частоту устойчивого вирусологического ответа у пациентов с 1-м генотипом HCV, а также ассоциируется со спонтанным клиренсом инфекции. Следовательно, изучение полиморфизма гена Ил-28 у пациентов с ХГС позволяет понять гетерогенность ответа на противовирусное лечение и может оказать помощь в выборе оптимальной схемы ПВТ.

Врачебная тактика ведения пациентов с ХГС на территории Российской Федерации гетерогенна, поскольку отсутствуют четкие инструкции

для практикующих специалистов. Часть больных получает лечение комбинацией пегилированного интерферона с рибавирином согласно рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций по изучению болезней печени. Однако такое лечение связано с большими финансовыми затратами, поэтому другая часть пациентов лечится стандартным интерфероном в сочетании с рибавирином. Основанием для этого служат исследования, показавшие удовлетворительную, но более низкую в сравнении с пегилированным интерфероном эффективность [8]. При этом результаты лечения стандартным интерфероном/рибавирином также оцениваются по раннему и быстрому вирусологическому ответам, в то время как последний был разработан для схем терапии, включающих именно пегилированный, а не стандартный интерферон.

В процессе работы над Российскими стандартами ведения и лечения пациентов с ХГС [3] представляется важным обратить внимание на опыт Всемирного гастроэнтерологического общества. В разработке практических рекомендаций ВГО использует принцип «каскадов» [5]. Суть его заключается в том, что алгоритмы обследования и лечения больных с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени разработаны с учетом экономических возможностей каждой страны.

Более того существуют различные препараты, которые обладают противовирусным действием, недостаточным для их применения в качестве монотерапии, но которые могут использоваться в качестве адьювантных средств, например глицирризиновая кислота. Так, в ходе исследований [1, 2, 6] было показано, что глицирризин в дозе 40 мл/день в течение 4 нед достоверно снижал уровень АлАТ в сравнении с плацебо ($p < 0,001$), в дозе 100 мл/день в течение 8 нед достоверно уменьшал воспалительную активность в ткани печени, что коррелировало со снижением уровня АлАТ в сравнении с плацебо ($p < 0,001$). Цирроз печени реже развивался на фоне длительного применения глицирризина (178 пациентов), чем в группе контроля (100 человек) – 28 и 40% соответственно ($p < 0,002$); период наблюдения составил 13 лет. Гепатоцеллюлярный рак также реже наблюдался на фоне длительного применения глицирризина (84 пациента) в сравнении с группой контроля (109 пациентов) – 13 и 25% соответственно ($p < 0,002$); период наблюдения 15 лет.

Цель исследования состояла в оценке эффективности и безопасности препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии пациентов с ХГС, ранее не получавших противовирусного лечения.

Координатор исследования: академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин.

Исследовательские центры: Центр № 1 – Московский областной научно-исследовательский

клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), главный исследователь: кандидат медицинских наук П.О. Богомолов; Центр № 2 – Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, главный исследователь: доктор медицинских наук, профессор М.В. Маевская; Центр № 3 – Центральная клиническая больница Российской академии наук (ЦКБ РАН), главный исследователь: доктор медицинских наук, профессор И.Г. Никитин.

Исследуемая популяция: 80 пациентов с хроническим гепатитом С (из них 40 с генотипом 1 и 40 с генотипами 2 и 3), которые разделены на две группы. *Группа А* получает лечение фосфогливом в комбинации с противовирусными препаратами – стандартным интерфероном α -2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю (альтевир) и рибавирином из расчета 1200 мг/сут (3 капсулы утром и 3 вечером) для пациентов с массой тела более 75 кг и 1000 мг/сут (2 капсулы утром и 3 вечером) для пациентов с массой тела, меньшей или равной 75 кг. *Группа Б* получает лечение только противовирусными препаратами – стандартным интерфероном α -2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю (альтевир) и рибавирином из расчета 1200 мг/сут (3 капсулы утром и 3 вечером) для пациентов с массой тела более 75 кг и 1000 мг/сут (2 капсулы утром и 3 вечером) для пациентов с массой тела, меньшей или равной 75 кг.

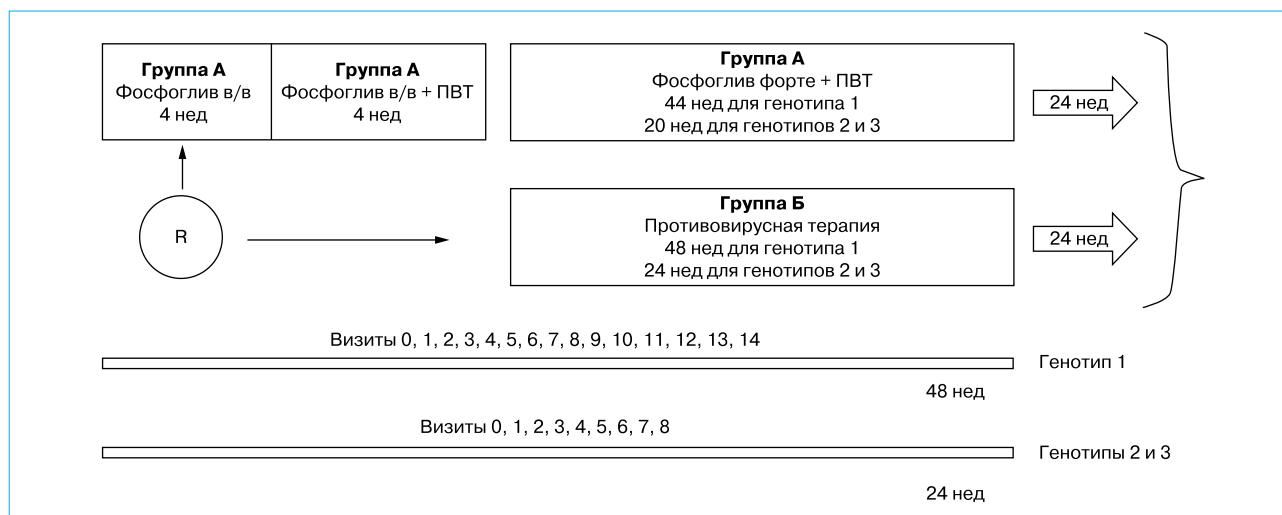
Дизайн исследования (см. рисунок): пациенты группы А (фосфоглив + альтевир + рибавирин) после визита 0 (рандомизация) до следующего визита 1 (первые 4 нед) получают фосфоглив в дозе 2,5 г внутривенно 5 раз в неделю, далее между визитами 1 и 3 (еще 4 нед) – фосфоглив в той же дозе 2,5 г внутривенно 5 раз в неделю на фоне начала терапии альтевиром и рибавирином. Начиная с визита 3 пациенты получают фосфоглив форте перорально по 1 капсуле 3 раза в день на фоне продолжающейся ПВТ. Окончание приема фосфоглива форте для пациентов с генотипом 1 соответствует визиту 14, для пациентов с генотипами 2 и 3 – визиту 8 и совпадает с окончанием противовирусного лечения.

Пациенты группы Б получают только противовирусную терапию альтевиром и рибавирином, начиная с визита 1 на протяжении 48 нед – для генотипа 1 и 24 нед – для генотипов 2 и 3.

Критерии эффективности лечения в группах А и Б предусматривают оценку и сравнение:

- биохимического ответа на лечение ХГС по изменению уровня сывороточных трансаминаз;
- вирусологического ответа на лечение ХГС (изменение концентрации HCV RNA);
- гистологического ответа (индекс гистологической активности и степень фиброза).

Предварительная оценка эффективности применения препарата «Фосфоглив» в схеме тера-



Дизайн исследования PHG-M3/P01-09 «ОРИОН»

Таблица 1

Характеристика больных ХГС, включенных в предварительный анализ эффективности применения препарата «Фосфоглив» в схеме терапии через 4 нед от ее начала

Признак	Наименование	Группа А «Фосфоглив + ПВТ*»			Группа Б «ПВТ*»			U-крит. М.-У., р-значение
		n	М (SD)	Me (q25; q75)	n	М (SD)	Me (q25; q75)	
Пол	Мужской	25			14			
	Женский	3			15			
	Всего ...	28			29			
HCV RNA	Генотип 1	17			17			
	Генотип 2	0			2			
	Генотип 3	11			10			
	Всего ...	28			29			
Показатель	Группа А «Фосфоглив + ПВТ*»			Группа Б «ПВТ*»			U-крит. М.-У., р-значение	
	n	М (SD)	Me (q25; q75)	n	М (SD)	Me (q25; q75)		
Возраст, лет	28	38 (10)	37 (30; 42)	29	34 (9)	32 (28; 42)	0,1852	
Рост, см	28	179 (6)	179 (175; 182)	29	172 (8)	171 (165; 180)	0,0035	
Масса тела, кг	28	79,3 (11,2)	79,7 (72,5; 88,1)	29	72,0 (14,2)	72,0 (61,0; 80,6)	0,0220	
ИМТ**	28	25,05 (3,25)	24,25 (23,10; 27,55)	29	24,17 (3,38)	23,50 (21,30; 25,90)	0,2407	
ИГА***	28	2 (2)	2 (1; 3)	29	2 (2)	1 (1; 2)	0,3931	
Степень фиброза	27	1 (1)	1 (1; 1)	29	1 (0)	1 (1; 1)	0,4170	
Стаж заболевания, лет	28	2,1 (2,1)	1,4 (1,1; 2,0)	29	1,9 (1,8)	1,3 (0,9; 1,9)	0,5655	

Примечания: ПВТ* – противовирусная терапия альтевином и рибавирином (дозы указаны выше); ИМТ** – индекс массы тела; ИГА*** – индекс гистологической активности; U-крит. М.-У. – непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

пии ХГС проведена через 4 нед от ее начала у 57 пациентов. Из них 28 человек из группы А – пациенты, принимавшие фосфоглив в сочетании с противовирусными препаратами, и 29 человек из группы Б – получавшие только противовирусные препараты. Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Следует отметить, что включенные в исследование пациенты групп А и Б не отличались по

факторам, которые влияют на прогнозируемую эффективность противовирусного лечения: по полу, возрасту, ИМТ, степени гистологической активности и фиброза, генотипу вируса гепатита С.

Оценка биохимического ответа на лечение в группах А и Б проводилась по уровням сывороточных трансаминаз – АЛТ и АсАТ, а также ГГТ, которые приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Описательные статистики для группы А «Фосфоглив + ПВТ»

Скрининг							
Показатель	<i>n</i>	М (SD)	ДИ (95%)	Me (q25; q75)	Min	Max	CV, %
АлАТ	28	111,0 (87,3)	77,1; 144,9	97,5 (62,0; 121,5)	32,0	506,0	78,7
АсАТ	28	68,7 (50,2)	49,2; 88,2	60,5 (47,0; 77,0)	28,0	306,0	73,1
ГГТП	28	71 (62)	47; 95	59 (33; 84)	15	327	88
Визит 1 (старт ПВТ)							
АлАТ	28	66,8 (33,2)	53,9; 79,6	60,0 (43,5; 72,5)	30,0	171,0	49,7
АсАТ	28	44,7 (20,9)	36,6; 52,8	38,0 (32,5; 55,0)	21,0	127,0	46,8
ГГТП	28	49 (30)	38; 61	44 (28; 64)	14	145	60
Визит 2 (2 нед ПВТ)							
АлАТ	28	37,8 (23,5)	28,7; 46,9	35,0 (24,5; 44,0)	16,0	140,0	62,0
АсАТ	28	32,0 (18,0)	25,0; 38,9	26,5 (22,0; 37,5)	16,0	111,0	56,2
ГГТП	28	43 (28)	32; 54	39 (24; 52)	12	144	65
Визит 3 (4 нед ПВТ)							
АлАТ	28	28,3 (12,4)	23,4; 33,1	25,5 (19,5; 35,0)	11,0	55,0	43,8
АсАТ	28	26,6 (10,9)	22,4; 30,9	23,0 (19,0; 32,0)	13,0	54,0	40,9
ГГТП	28	38 (31)	26; 50	34 (19; 39)	12	167	83

Примечания: *n* – число наблюдений; М – среднее; SD – стандартное отклонение; ДИ (95%) – доверительный 95% интервал; Me – медиана; q25 – 1-й квартиль; q75 – 3-й квартиль; Min – минимальное значение; Max – максимальное значение; CV – коэффициент вариации.

Таблица 3

Описательные статистики для группы Б «ПВТ»

Скрининг							
Показатель	<i>n</i>	М (SD)	ДИ (95%)	Me (q25; q75)	Min	Max	CV, %
АлАТ	29	81,0 (44,5)	64,0; 97,9	67,0 (54,0; 100,0)	34,0	222,0	55,0
АсАТ	29	58,6 (31,4)	46,6; 70,5	53,0 (41,0; 65,0)	27,0	190,0	53,6
ГГТП	29	50 (39)	35; 64	29 (21; 80)	14	141	78
Визит 1 (старт ПВТ)							
АлАТ	29	80,5 (57,4)	58,7; 102,3	62,0 (46,0; 95,0)	31,0	328,0	71,3
АсАТ	29	62,8 (54,6)	42,0; 83,6	43,0 (34,0; 61,0)	19,0	294,0	87,0
ГГТП	29	48 (37)	34; 62	32 (19; 77)	13	139	77
Визит 2 (2 нед ПВТ)							
АлАТ	29	38,6 (19,4)	31,2; 46,0	36,0 (25,0; 52,0)	13,0	85,0	50,3
АсАТ	29	31,2 (12,9)	26,3; 36,1	27,0 (24,0; 36,0)	16,0	70,0	41,2
ГГТП	29	38 (27)	28; 49	25 (17; 61)	14	106	71
Визит 3 (4 нед ПВТ)							
АлАТ	29	33,6 (19,5)	26,2; 41,0	31,0 (19,0; 39,0)	12,0	85,0	58,0
АсАТ	29	30,0 (12,5)	25,3; 34,8	26,0 (22,0; 33,0)	18,0	62,0	41,6
ГГТП	29	30 (20)	23; 38	21 (16; 39)	12	80	66

Примечания. Те же, что в табл. 2.

Предварительная оценка эффективности терапии хронического гепатита С через 4 нед лечения. По результатам проведенного анализа оказалось, что четырехнедельное применение препарата «Фосфоглив» (группа А) в дозе 2,5 г внутривенно 5 раз в неделю, предшествующее началу стандарт-

ной противовирусной терапии по схеме, соответствующей выявленному у больных генотипу, привело к статистически значимому в сравнении с группой Б ($p < 0,002$, Т-критерий Вилкоксона) снижению активности сывороточных трансаминаз и ГГТП (табл. 4).

Таблица 4

Внутригрупповое сравнение уровня сывороточных трансаминаз и ГГТП
на фоне 4-недельной противовирусной терапии

Показатель	Группа А				Тест ANOVA Фридмана	
	Условие	n	M (SD)	Me (q25; q75)	χ^2 -значение	p-значение
АлАТ	Скрининг	28	111,0 (87,3)	97,5 (62,0; 121,5)	67,59	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	28	66,8 (33,2)	60,0 (43,5; 72,5)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	28	37,8 (23,5)	35,0 (24,5; 44,0)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	28	28,3 (12,4)	25,5 (19,5; 35,0)		
АсАТ	Скрининг	28	68,7 (50,2)	60,5 (47,0; 77,0)	58,87	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	28	44,7 (20,9)	38,0 (32,5; 55,0)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	28	32,0 (18,0)	26,5 (22,0; 37,5)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	28	26,6 (10,9)	23,0 (19,0; 32,0)		
ГГТП	Скрининг	28	71 (62)	59 (33; 84)	40,31	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	28	49 (30)	44 (28; 64)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	28	43 (28)	39 (24; 52)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	28	38 (31)	34 (19; 39)		
Показатель	Группа Б				Тест ANOVA Фридмана	
	Условие	n	M (SD)	Me (q25; q75)	χ^2 -значение	p-значение
АлАТ	Скрининг	29	81,0 (44,5)	67,0 (54,0; 100,0)	62,29	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	29	80,5 (57,4)	62,0 (46,0; 95,0)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	29	38,6 (19,4)	36,0 (25,0; 52,0)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	29	33,6 (19,5)	31,0 (19,0; 39,0)		
АсАТ	Скрининг	29	58,6 (31,4)	53,0 (41,0; 65,0)	58,49	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	29	62,8 (54,6)	43,0 (34,0; 61,0)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	29	31,2 (12,9)	27,0 (24,0; 36,0)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	29	30,0 (12,5)	26,0 (22,0; 33,0)		
ГГТП	Скрининг	29	50 (39)	29 (21; 80)	57,67	0,0000
	Визит 1 (старт ПВТ)	29	48 (37)	32 (19; 77)		
	Визит 2 (2 нед ПВТ)	29	38 (27)	25 (17; 61)		
	Визит 3 (4 нед ПВТ)	29	30 (20)	21 (16; 39)		

Примечания: n – число наблюдений; M – среднее; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; q25 – 1-й квартиль; q75 – 3-й квартиль.

Через 4 нед от начала ПВТ в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение количественного показателя вирусной нагрузки (табл. 5).

Анализ случаев быстрого вирусологического ответа (отсутствие HCV RNA через 4 нед лечения) показал: только в группе А было 3 таких пациента и что особенно важно – все с 1-м генотипом (табл. 6). Этот факт предполагает, что фосфоглив как адъювант в противовирусной терапии может усиливать эффективность стандартного лечения.

Оценка безопасности терапии. За весь четырехнедельный период противовирусной терапии было зафиксировано 74 нежелательных явления, среди которых основными были гриппоподобный синдром (27) и гипертермия (21). Распределение

по исследуемым группам для данных нежелательных явлений было приблизительно равным. Степень тяжести гриппоподобного синдрома и гипертермии в основном оценивалась как слабая.

Предварительный вывод. В ходе анализа эффективности и безопасности применения препарата «Фосфоглив» в лечении больных ХГС стандартным интерфероном α -2b в комбинации с рибавирином установлено, что быстрый вирусологический ответ получен у 3 пациентов группы А (фосфоглив/стандартный интерферон α -2b/рибавирин) и ни у одного пациента в группе Б (стандартный интерферон α -2b/рибавирин); в обеих группах отмечались ожидаемые побочные эффекты ПВТ, которые не требовали изменения режима лечения.

Таблица 5

Динамика уровня вирусной нагрузки через 4 нед противовирусной терапии (HCV RNA, количество копий РНК/мл, $\times 10^6$)

Группа А	Скрининг			Визит 3 (4 нед ПВТ)			Т-критерий Вилкоксона, р-значение
	n	M (SD)	Me (q25; q75)	n	M (SD)	Me (q25; q75)	
	28	3,3 (5,1)	1,3 (0,5; 3,6)	28*	0,2 (0,3)	0 (0; 0,4)	0,0000
Группа А	Скрининг			Визит 3 (4 нед ПВТ)			Т-критерий Вилкоксона, р-значение
	n	M (SD)	Me (q25; q75)	n	M (SD)	Me (q25; q75)	
	28	3,3 (5,1)	1,3 (0,5; 3,6)	12*	0,2 (0,3)	0 (0; 0,4)	0,0022
Группа Б	Скрининг			Визит 3 (4 нед ПВТ)			Т-критерий Вилкоксона, р-значение
	n	M (SD)	Me (q25; q75)	n	M (SD)	Me (q25; q75)	
	29	1,6 (2,4)	0,9 (0,2; 1,5)	29	0,1 (0,2)	0	0,0000
Группа Б	Скрининг			Визит 3 (4 нед ПВТ)			Т-критерий Вилкоксона, р-значение
	n	M (SD)	Me (q25; q75)	n	M (SD)	Me (q25; q75)	
	29	1,6 (2,4)	0,9 (0,2; 1,5)	15*	0,1 (0,2)	0 (0; 0,1)	0,0007

Примечания: n – число наблюдений; M – среднее; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; q25 – 1-й квартиль; q75 – 3-й квартиль, *Общее количество наблюдений уменьшено за счет исключения из анализа пациентов со значениями показателя количества копий РНК/мл «менее 750» и «не выявлено».

Таблица 6

Результаты анализа быстрого вирусологического ответа в исследуемых группах

Условие	HCV RNA, количество копий РНК/мл																	
	≥750						<750						Не выявлено					
	Группа А			Группа Б			Группа А			Группа Б			Группа А			Группа Б		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Скрининг	17	–	11	17	2	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Визит 1 (старт ПВТ)	17	–	10	17	2	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Визит 3 (4 нед ПВТ)	12	–	–	13	1	1	2	–	5	4	–	–	3	–	6	–	1	9

Примечания: G1 – генотип 1, G2 – генотип 2, G3 – генотип 3.

Заключение

Несмотря на достигнутые к 2011-му году успехи, проблема лечения хронического гепатита С сохраняет свою актуальность. Международный стандарт противовирусной терапии – комбинация пегилированного интерферона- α с рибавирином – позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа в 50% случаев у пациентов с 1-м генотипом ХГС и в 80% случаев – со 2-м и 3-м генотипами. Это означает, что часть пациентов все-таки попадает в группу риска развития финальных стадий хронической инфекции – цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. Нельзя не учитывать тот факт, что финансовые возможности различных регионов, в которых проживают инфицированные пациенты, не одинаковы, следовательно, объективные возможности финансовых затрат на лечение также влияют на исход заболевания.

В последнее время достигнут большой успех в анализе прогностических факторов устойчивого вирусологического ответа на проводимую тера-

пию. Получено много интересной информации о полиморфизме гена, кодирующего интерлейкин 28, который принимает участие в адаптивном иммунном ответе человека. Выявлено, что аллель «СС» в сравнении с аллелями «СТ» или «ТТ» достоверно увеличивает частоту устойчивого вирусологического ответа у пациентов с 1-м генотипом вируса гепатита С, а также ассоциируется со спонтанным клиренсом инфекции.

Приобретенный опыт необходимо использовать в подготовке Российских стандартов ведения и лечения пациентов с ХГС. Данные, полученные в ходе исследования «ОРИОН», окажут большую поддержку в этом процессе, поскольку дадут возможность проанализировать прогностические факторы устойчивого вирусологического ответа с позиций 2011-го года и выбрать пациентов с хорошими результатами от применения стандартного интерферона в комбинации с рибавирином. Результаты исследования помогут оценить роль препарата «Фосфоглив» в проведении противовирусной терапии.

Список литературы

1. *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.
2. *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.
3. *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.
4. *Craai A.* et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
5. <http://www.worldgastroenterology.org/>
6. *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. – Vol. 62 (suppl. 1). – P. 94–100.
7. *Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S.* et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, N 1. – P. 120–9.e18.
8. *Wong W., Terrault N.* Update on chronic hepatitis C // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, N 6. – P. 507–520.

УДК 616.346-006.6-08:616-072.1

Результаты эндоскопического лечения раннего рака толстой кишки

М.Ю. Агапов¹, Н.А. Таран¹, О.Г. Полушин², К.В. Стегний²¹Отделенческая клиническая больница на станции Владивосток ОАО «РЖД»,²Владивостокский государственный медицинский университет)

Results of endoscopic treatment of early colorectal cancer

M.Yu. Agapov, N.A. Taran, O.G. Polushin, K.V. Stegny

Цель исследования. Оценить результаты обследования и эндоскопического лечения пациентов с подозрением на *ранний колоректальный рак* (РКР).

Материал и методы. В исследование включено 46 пациентов с подозрением на РКР за период 2006–2010 гг.

Результаты. Образования чаще всего локализовались в левой половине толстой кишки (45,6%), относились к типу Is (52,2%). Средний размер – 17,1±6 мм. Симптом «none-lifting sign» обладал большей чувствительностью и специфичностью (88 и 100%) для дифференцировки глубокой и поверхностной/отсутствующей инвазии, чем рисунок кишечных ямок (68 и 92%). При соблюдении установленных критериев (высокая или умеренная дифференцировка опухоли, отсутствие злокачественных клеток по линии струпа, отсутствие инвазии в сосуды, отсутствие «отсевов», подслизистая инвазия не более 1000 мкм или 2-й уровень по Haggit) не было отмечено ни одного случая местного рецидива или метастатического поражения после эндоскопического удаления опухоли.

Выводы. Эндоскопическое удаление ранних новообразований толстой кишки является эффективным методом лечения при условии строгого соблюдения критериев радикальности.

Ключевые слова: ранний рак, толстая кишка, эндоскопическое удаление, рисунок кишечных ямок.

Aim of investigation. To estimate results of diagnostics and endoscopic treatment of patients with suspicion for *early colorectal cancer* (ECRC).

Material and methods. Overall 46 patients were included in original study with suspicion for ECRC in the period from 2006 to 2010.

Results. Lesions were localized in the left side of the large intestine (45,6%) more frequently, referred into to the type Is (52,2%). The average size was 17,1±6 mm. The «none-lifting sign» had the greater sensitivity and specificity (88 and 100%) for differentiation of penetrating and superficial/no invasion, than intestinal fossas pattern (68 and 92%). At following accepted criteria (high or moderate grade of tumor differentiation, absence of malignant cells at the crust line, absence of vessel invasion, absence of secondary foci, submucosal invasion of no more than 1000 μm or 2-nd Haggit level) no local relapses or metastatic lesions after endoscopic tumor removal were detected.

Conclusions. Endoscopic erasion of early neoplasms of the large intestine is an effective method of treatment at strict following of radical surgery criteria.

Key words: early cancer, the large intestine, endoscopic erasion, intestinal fossas pattern.

Агапов Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач отделения эндоскопии Отделенческой клинической больницы на ст. Владивосток ОАО «РЖД», ассистент кафедры факультетской хирургии, урологии ВГМУ. Контактная информация для переписки: misha_agapov@mail.ru; 690003, Владивосток, ул. Верхне-Портовая, 25, Отделенческая клиническая больница на ст. Владивосток ОАО «РЖД», отделение эндоскопии

Таран Нина Алексеевна – врач отделения эндоскопии Отделенческой клинической больницы на ст. Владивосток ОАО «РЖД»

Полушин Олег Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ВГМУ

Стегний Кирилл Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии, урологии ВГМУ

Возможность эндоскопического лечения *раннего колоректального рака* (РКР) обсуждается достаточно давно. Рак толстой кишки с инвазией в подслизистый слой дает регионарные метастазы, по крайней мере, в 9–16% случаев [2, 15]. Только хирургическое вмешательство, включающее удаление регионарных лимфатических узлов, позволяет добиться выздоровления у таких пациентов. С другой стороны, у больных без метастазов эндоскопическое удаление опухоли является радикальным и малоинвазивным способом терапии [7]. Таким образом, чрезвычайно важно правильно отобрать группу больных с РКР, которым показано эндоскопическое или хирургическое лечение.

Цель исследования состояла в ретроспективной оценке результатов обследования и эндоскопического лечения (согласно выбранным критериям радикальности) пациентов с подозрением на РКР.

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты обследования и лечения 46 пациентов с диагнозом «подозрение на ранний рак толстой кишки» за 2006–2010 гг. Злокачественный характер опухоли предполагался при нерегулярном или неструктурном рисунке кишечных ямок (Vi и Vn) по Kudo, а также сочетании любых двух следующих признаков – опухоль в виде Будды, наличие области депрессии (Ic компонент), контактная кровоточивость, рисунок кишечных ямок III S или IV по Kudo, симптом «куриной кожи».

Больные с явной эндоскопической картиной рака с глубокой инвазией в стенку кишки (блюдцеобразное или с обширным изъязвлением образование) в исследование не включались.

Под ранним раком понималась опухоль, ограниченная слизистой или подслизистым слоем вне зависимости от наличия метастазов в лимфатических узлах [3]. Изучались локализация, морфологическая характеристика образований, техника и полнота их удаления, возникшие осложнения. Для описания глубины инвазии при образованиях на ножке использовалась классификация по Haggit [8] (рис. 1), а при непוליповидных опухолях или опухолях на широком основании оценивалась глубина инвазии в миллиметрах, которая определялась как расстояние от мышечной пластинки слизистой или, в случае когда она не могла быть идентифицирована, – от верхушки образования до наиболее глубоко лежащей границы опухоли [12].

Всем пациентам выполнялась тотальная колоноскопия с использованием видеоколоноскопов 450 и 490 серий «Fujinon» (Япония). Проводилась также прицельная хромоскопия 0,5% раствором идигокармина с целью определения границ обра-

зования и оценки структуры кишечных ямок без осмотра с увеличением. В 22 случаях осуществлялось *эндоскопическое ультразвуковое исследование* (ЭУЗИ) аппаратом SP-702 («Fujinon», Япония), датчиками 15–20 МГц, показанием к которому являлась доступность метода на момент выполнения вмешательства.

Эндоскопическое удаление образований проводилось путем полипэктомии, резекции слизистой или диссекции в подслизистом слое с применением инъекторов и диатермических петель «Olympus» и «Fujinon» (Япония), электрохирургического блока ERBE (Германия), ножей для диссекции в подслизистом слое типа «Flush-knife» («Fujinon», Япония) и «Water jet knife» (ERBE, Германия).

Подготовка пациентов к исследованию осуществлялась 4 л препарата макрогол 4000 (фортранс, ипсен, Франция) по схеме: 3 л вечером накануне исследования и 1 л утром в день его проведения при выполнении вмешательства в первую половину дня или 2 л вечером и 2 л в день исследования при выполнении манипуляции после 12 ч. Выбор препарата для подготовки был обусловлен тем, что макрогол является синтетическим линейным полимером, который не подвергается абсорбции или метаболизму в кишечнике и способен удерживать молекулы воды, увеличивая тем самым объем кишечного содержимого, благодаря чему достигается эффективный лаваж без развития электролитных нарушений.

Радикальным эндоскопическое удаление опухоли считалось в случае соблюдения следующих качественных критериев: 1) высокая или умеренная дифференцировка новообразования, 2) отсутствие злокачественных клеток по линии коагуляционного струпа, 3) отсутствие инвазии в венозные и/или лимфатические сосуды, 4) отсутствие «отсевов» опухоли. Максимальная глубина инвазии для непוליповидных и на широком основании образований не должна была превышать 1 мм (1000 микрон), а для опухолей на ножке –

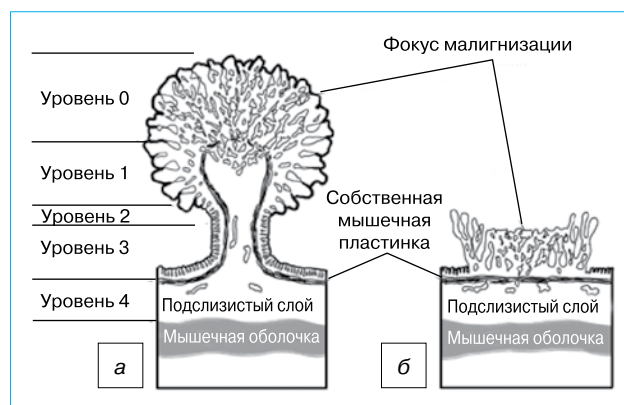


Рис. 1. Классификация глубины инвазии по R.S. Haggit и соавт.

a – образование на ножке, *б* – образование на широком основании

2-го уровня по Haggit [4]. Специальной маркировки места удаленного образования не проводилось, под отсутствием местного рецидива опухоли подразумевалось обнаружение рубца, окруженного неизменной слизистой (рисунок кишечных ямок I типа) в отделе кишки, где ранее осуществлено вмешательство. Контрольный осмотр рекомендовался через 3, 6 и 12 мес, затем ежегодно.

Результаты исследования

Из 46 случаев с подозрением на РКР в 10 (21,7%) диагноз подтвержден не был: в 6 наблюдениях диагностирована инвазия опухоли уровня T2 (рис. 2) и у 4 больных после морфологического исследования операционного материала опухоль была расценена как доброкачественная.

Образования чаще всего локализовались в левой половине толстой кишки (45,6%), относились к типу Is согласно Парижской классификации эпителиальных неоплазий (52,2%). Средний размер образований составил $17,1 \pm 6,0$ мм. Подробно характеристика опухолей представлена в таблице.

Аденокарцинома высокой степени дифференцировки выявлена в 40, низкая степень дифференцировки — в 2 случаях. У 4 пациентов диагностирована аденома с тяжелой (3) и легкой (1) степенью дисплазии. Степень инвазии соответствовала аденокарциноме слизистой в 24 и инвазивной аденокарциноме в 13 наблюдениях (рис. 3). Из 11 образований типа Ip и Isp степень инвазии соответствовала уровню 0 по Haggit в 5 случаях, уровню 1 — в 2, уровню 2 — в 3 и уровню 3 — в 1 случае соответственно. У 13 пациентов с инвазивными неполипозидными или на широком основании образованиями инвазия в подслизистый слой до 1 мм выявлена в 4, глубже — в 3 наблюдениях, кроме того, у 6 больных опухоль прорастала в мышечный слой стенки кишки.

Рисунок кишечных ямок V типа отмечен у всех 6 пациентов с инвазией опухоли в мышечный слой и в 7 из 13 случаев инвазии в подслизистый слой. Таким образом, чувствительность и специфичность этого признака в диагностике инвазивного рака составили 68 и 92%, а положительная и отрицательная прогностическая ценность — 86 и 80% соответственно.

Симптом «none-lifting sign» наблюдался в 6 случаях инвазии уровня T2 и в 2 случаях — инвазии T1 глубиной более 1 мм. Чувствительность и специфичность симптома в дифференцировке опухоли неинвазивной или с поверхностной инвазией от таковой с глубокой инвазией составили 88 и 100%, а положительная и отрицательная прогностическая ценность — 100 и 97% соответственно.

ЭУЗИ позволило дифференцировать опухоль с глубиной инвазии T0/T1 от T2 в 100%, однако наличие или отсутствие инвазии и ее глубина в

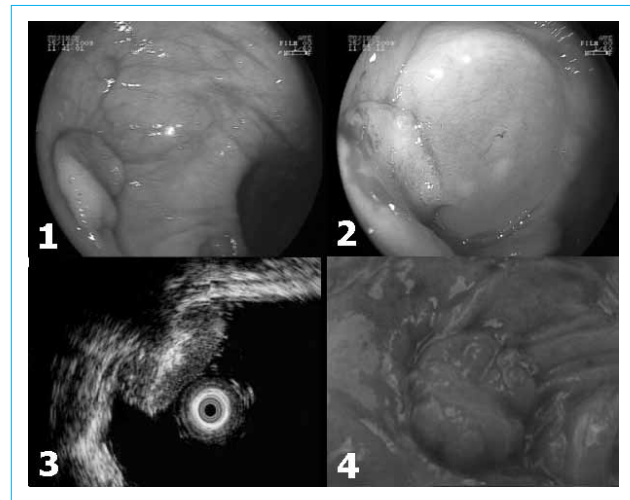


Рис. 2. Рак слепой кишки T2. 1 — эндоскопическая картина, 2 — «none-lifting sign», 3 — эндоскопическая ультрасонография, 4 — операционный препарат

пределах подслизистого слоя были корректно определены только в 61,1% наблюдений.

Эндоскопическое лечение проведено 40 пациентам с подозрением на РКР. Наиболее часто используемыми методами удаления образования были резекция слизистой и полипэктомия. Единым блоком удалось удалить образование в 35, фрагментами — в 5 наблюдениях. Осложнения развились в 2 случаях: отсроченная перфорация произошла после удаления инвазивной аденокарциномы сигмовидной кишки — пациенту выполнена операция Гартмана; кровотечение, возникшее после удаления аденокарциномы слизистой оболочки сигмовидной кишки, было остановлено при повторном эндоскопическом вмешательстве. Летальных исходов не отмечено.

В 6 случаях эндоскопическое удаление опухоли расценено как не радикальное из-за одного или комплекса перечисленных выше факторов — глубокой инвазии в подслизистый слой, низкой дифференцировки опухоли, сосудистой инвазии или наличия отсевов опухоли. Еще в 3 наблюдениях в связи с удалением образования несколькими фрагментами оценка отсутствия опухолевых клеток по линии резекции была невозможна. Всем 9 пациентам, у которых эндоскопическое лечение признано не радикальным или оценка радикальности была невозможна, рекомендовано оперативное лечение, но хирургическое вмешательство по различным причинам на данный момент выполнено только у 3 из них, метастазов в лимфатических узлы или резидуальной опухоли при морфологическом исследовании удаленного препарата не обнаружено. У 6 человек в связи с подозрением на глубокую инвазию опухоли эндоскопическое лечение не проводилось, в плановом порядке им выполнены стандартные хирургические вмешательства.

Характеристика опухолей, выявленных у пациентов с подозрением на ранний колоректальный рак

Локализация		Размер, мм			Тип согласно Парижской классификации				Способ эндоскопического удаления				Морфология							
Правая половина толстой кишки	Левая половина толстой кишки	<5	5–10	11–20	>20	Ip	Isp	Is	Ia	Ic+Ia	LST	п/эктомия		EMR		Д	в/д	н/д		
												Е	Ф	Е	Ф					
4	17	1	7	14	14	7	4	18	2	3	2	13	2	14	3	4	4	–	34	2
Пациенты с подтвержденным диагнозом раннего КРР (n=36)																				
3	3	–	–	5	1	–	–	4	–	1	1	–	–	–	–	–	–	–	6	–
Пациенты, у которых установлена большая стадия КРР (n=6)																				
3	1	–	–	1	3	–	–	2	2	–	–	–	–	–	–	4	4	4	–	–
Пациенты, у которых диагноз рака подтвержден не был (n=4)																				

Примечания: п/эктомия – полиэктомия, EMR – эндоскопическая резекция слизистой, ESD – эндоскопическая диссекция в подслизистом слое, E – удаление единым блоком, Ф – удаление фрагментами, Д – доброкачественное образование, в/д – высокодифференцированная аденокарцинома, н/д – низкодифференцированная аденокарцинома, КРР – колоректальный рак.

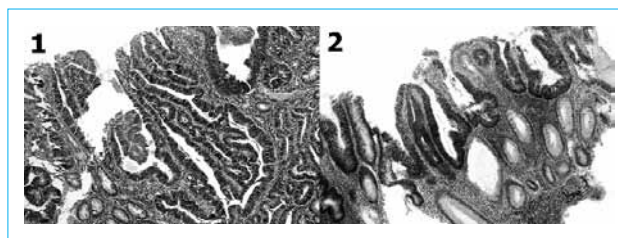


Рис. 3. Морфологическая картина при раннем раке толстой кишки.

1 – темноклеточная высокодифференцированная аденокарцинома в гиперпластическом полипе (плоское образование) с глубокой инвазией в подслизистый слой (более 1 мм), окраска гематоксилином и эозином, ×100; 2 – слизистая оболочка толстой кишки (плоское образование) с малигнизацией эпителия желез без инвазии в подслизистый слой, окраска гематоксилином и эозином, ×100

Местного рецидива или признаков метастазирования после эндоскопического удаления образований в сроки наблюдения от 3 до 36 мес не отмечено.

Обсуждение результатов исследования

Возможность эндоскопического лечения раннего рака толстой кишки дискутируется уже давно. Риск метастазирования в лимфатические узлы при инвазивном РКР составляет, по крайней мере, 9–16% [2, 15].

Важным этапом ведения пациентов с РКР является предоперационная оценка глубины инвазии. Инвазивный рисунок кишечных ямок (V тип) по нашим данным обладал недостаточной чувствительностью (хотя и высокой специфичностью) в дифференциальной диагностике между опухолями с поверхностной или отсутствующей и глубокой инвазией. Полученные показатели чувствительности и специфичности метода несколько ниже приводимых в литературе (85,6 и 99,4% соответственно) [10], что, по-видимому, объясняется определением нами рисунка кишечных ямок без использования магнификационной эндоскопии. Кроме того, считается, что диагностическая ценность этой методики ниже при образованиях на ножке [5], которые в проведенном исследовании составили 23,9% всех опухолей.

Отсутствие лифтинга опухоли в ответ на подслизистое введение жидкости позволило с высокой надежностью дифференцировать образования с глубокой и поверхностной/отсутствующей инвазией. В литературе приводятся различные данные о чувствительности и специфичности этого симптома – от 61,5 и 98,4% [8] до 100% [6]. При условии исключения ситуаций с предсказуемым фиброзом в подслизистом слое (воспалительные заболевания кишечника, рецидив после попытки удаления и предшествующая множественная биопсия) указан-

ный симптом может быть использован для дифференцировки глубины опухолевой инвазии.

Одним из способов установления глубины инвазии опухоли является ЭУЗИ. Поскольку в данной работе этот вид исследования выполнялся только у 22 пациентов, мы считаем преждевременным делать выводы о степени его эффективности при подозрении на ранний рак толстой кишки.

Непременным условием проведения диагностических и лечебных вмешательств при подозрении на РКР является «идеальная» подготовка кишечника, т. е. состояние, когда его содержимое либо полностью отсутствует, либо представлено небольшим количеством легко удаляемой жидкости. Кроме того, необходимость четкой визуализации границ образования и определения типа кишечных ямок делает крайне нежелательными реактивные воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки, возникающие при некоторых видах подготовки к исследованию (клизмы, прием касторового масла и ряд других).

Применяя макрогол 4000 (фортранс), нам удалось достичь хорошей визуализации образования и избежать явлений реактивной колопатии, связанных с подготовительными мероприятиями. Качество подготовки кишечника позволило выполнить планируемые диагностические и лечебные процедуры всем 46 пациентам. Использование схемы применения препарата в два этапа (2 и 2 л или 3 и 1 л) делало его прием более комфортным и повышало процент лиц с «идеальным» качеством подготовки перед скрининговой колоноскопией.

С целью выбора критериев радикального эндоскопического удаления ранних новообразований толстой кишки был проведен анализ доступной литературы. За последние 10 лет опубликована серия работ, посвященные риску их метастазирования. Так, основным критерием полноты местного удаления новообразования считается расстояние от границы резекции до края опухоли. Существует мнение о необходимом минимальном расстоянии в 2 мм [17], 1 мм [1] или просто отсутствие опухолевых клеток по границе коагуляционного повреждения тканей [16]. Н. Ueno и

соавт. не наблюдали ни одного случая рецидива или неполного местного удаления у пациентов без опухолевых клеток по линии резекции [16]. Причем в 33 наблюдениях (19 — хирургическое и 14 — эндоскопическое лечение) расстояние между краем опухоли и коагуляционным струпом было менее 1 мм.

Низкая дифференцировка опухоли служит независимым фактором риска метастазирования в лимфатические узлы и гематогенной диссеминации [9, 13, 15, 16, 19]. Сосудистая инвазия (в венозные и лимфатические сосуды) также может привести к возникновению метастазов в лимфатических узлах [2, 15, 16, 18]. Отсевы опухоли — это независимый фактор опасности поражения лимфатических узлов не только при раннем, но и распространенном РКР [11, 12, 15, 19].

Н. Ueno и соавт. сообщают об отсутствии метастазов в лимфатические узлы при инвазии в подслизистый слой глубиной до 500 мкм и шириной до 2000 мкм [16]. Однако по другим данным даже у больных с такой минимальной степенью инвазии могут наблюдаться регионарные метастазы [14]. По результатам одной из наиболее крупных работ на эту тему при опухолях на широком основании с глубиной инвазии менее 1000 мкм, а на ножке — до 3000 мкм метастазов в лимфатические узлы не наблюдалось независимо от наличия или отсутствия других факторов риска [7].

При соблюдении приведенных выше критериев радикальности в настоящем исследовании не было отмечено ни одного случая местного рецидива или метастатического поражения после эндоскопического удаления раннего злокачественного образования.

Выводы

Эндоскопическое удаление ранних опухолей толстой кишки является эффективным и безопасным методом лечения данной патологии при условии строгого соблюдения критериев радикальности.

Список литературы

1. *Cooper H.S., Deppisch L.M., Gourley W.K. et al.* Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. 1657–1665.
2. *Egashira U., Yoshida T., Hirata I. et al.* Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer // *Mod. Pathol.* — 2004. — Vol. 17. — P. 503–511.
3. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive // *Endoscopy*. — 2005. — Vol. 37, N 6. — P. 570–578.
4. *Haggit R.C., Glotzbach R.E., Soffer E.E., Wruble L.D.* Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 89. — P. 328–336.
5. *Ikehara H., Saito Y., Matsuda T. et al.* Diagnosis of depth of invasion for early colorectal cancer using magnifying colonoscopy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25, N 5. — P. 905–912.
6. *Kato H., Haga S., Endo S. et al.* Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: implications for the assessment of respectability // *Endoscopy*. — 2001. — Vol. 33, N 7. — P. 568–573.
7. *Kitajima K., Fujimori T., Fujii S.* Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study // *J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 534–543.

8. *Kobayashi N., Saito Y., Sano Y.* et al. Determining the treatment strategy for colorectal neoplastic lesions: endoscopic assessment or the non-lifting sign for diagnosing invasion depth? // *Endoscopy*. – 2007. – Vol. 39, N 8. – P. 701–705.
9. *Masaki T., Muto T.* Predictive value of histology at the invasive margin in the prognosis of early invasive colorectal carcinoma // *J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35, N 3. – P. 195–200.
10. *Matsuda T., Fujii T., Saito Y.* et al. Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, N 11. – P. 2700–2706.
11. *Okuyama T., Oya M., Ishikawa H.* Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma // *Dis. Colon Rectum*. – 2002. – Vol. 45. – P. 628–634.
12. *Shimomura T., Ishiguro S., Konishi H.* et al. New indication for endoscopic treatment of colorectal carcinoma with submucosal invasion // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19, N 1. – P. 48–55.
13. *Tanaka S. et al.* Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion // *Oncol. Rep.* – 2000. – Vol. 7, N 4. – P. 783–788.
14. *Tanaka S., Haruma K., Oh-E H.* et al. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis // *J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30, N 6. – P. 710–717.
15. *Tateishi Y., Nakanishi Y., Taniguchi H.* et al. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma // *Mod. Pathol.* – 2010. – Vol. 23, N 8. – P. 1068–1072.
16. *Ueno H., Mochezuki H., Hashiguchi U.* et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 127. – P. 385–394.
17. *Williams B., Saunders B.P.* The rationale for current practice in the management of malignant colonic polyps // *Endoscopy*. – 1993. – Vol. 25, N 7. – P. 469–474.
18. *Yamamoto S., Watanabe M., Hasegawa H.* et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma // *Hepatogastroenterology*. – 2004. – Vol. 51. – P. 998–1000.
19. *Yamauchi H., Togashi K., Kawamura Y.J.* et al. Pathological predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer // *Surg. Today*. – 2008. – Vol. 38, N 10. – P. 905–910.

УДК 616.346-006-073.75

Роль энтероскопии в диагностике опухолей и предопухолевых заболеваний тонкой кишки

Е.В. Иванова, Е.Д. Федоров, О.И. Юдин, М.Е. Тимофеев, П.Л. Чернякевич, Д.А. Кузнецов

(Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, НОЦ абдоминальной хирургии и эндоскопии, кафедра госпитальной хирургии № 2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, Городская клиническая больница № 31, Москва)

Role of enteroscopy in diagnostics of tumors and preneoplastic diseases of the small intestine

Ye.V. Ivanova, Ye.D. Fedorov, O.I. Yudin, M.Ye. Timofeyev, P.L. Chernyakevich, D.A. Kuznetsov

Цель обзора. Предоставить современные сведения о роли и значении методов видеокапсульной и баллонной энтероскопии в диагностике опухолей тонкой кишки.

Основные положения. Опухоли тонкой кишки встречаются относительно редко, несмотря на большую протяженность органа, что связывают с наличием в тонкой кишке противоопухолевой среды. Тем не менее новообразования в этой области представлены множеством типов с различной локализацией и неспецифическим клиническим течением, что затрудняет их диагностику.

Появившиеся в 2001 г. методы видеокапсульной и баллонной энтероскопии позволили более четко оценивать макроскопическую картину опухоли, определять ее характер и локализацию, осу-

The aim of review. To present state-of-the art on the role and value of videocapsular and balloon enteroscopy in diagnostics of small intestinal tumors.

Original positions. Tumors of the small intestine are quite rare, despite of major extent of the organ, that is due to the presence of antineoplastic media. Nevertheless, neoplasms in this area are represented by multiple types with various location and nonspecific clinical course, that complicates their diagnostics.

The methods of videocapsular and balloon enteroscopy which have appeared in 2001 allow to estimate macroscopic appearance of tumor more clearly, to determine its character and location, to carry out biopsy, to obtain the proof for chemotherapy prescription, to remove tumor endoscopically or determine indications for elective surgery.

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

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

Юдин Олег Иванович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии Городской клинической больницы № 31. Контактная информация для переписки: yudin@mail.ru

Тимофеев Михаил Евгеньевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РГМУ им. Н.И. Пирогова. Контактная информация для переписки: metimofeev@mail.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

Чернякевич Павел Леонидович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением оперативной эндоскопии Городской клинической больницы № 31. Контактная информация для переписки: plcherni@inbox.ru

Кузнецов Дмитрий Александрович — студент 6 курса, факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Контактная информация для переписки: dimakouznetsov@gmail.com

ществлять биопсию, аргументированно назначать химиотерапию, удалять опухоль эндоскопически либо формулировать показания для планового оперативного вмешательства.

Заключение. Внедрение в клиническую практику современных видеоэндоскопических методов исследования тонкой кишки вывело диагностику новообразований тощей и подвздошной кишки на новый уровень. Опухоли все чаще выявляются своевременно, в плановом порядке, до развития осложнений и вынужденных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: энтероскопия, тонкая кишка, опухоли, видеокапсульная эндоскопия, баллонная энтероскопия.

Опухоли тонкой кишки — коварное и сложное для диагностики заболевание *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Эти опухоли очень разнообразны, встречаются реже, чем опухоли других локализаций, протекают без специфической симптоматики независимо от типа новообразования, соответственно их труднее заподозрить и выявить. Даже распространенные злокачественные процессы выявляются очень поздно, как правило, при наличии у пациентов отдаленных метастазов, обуславливающих плохой прогноз.

Тонкая кишка составляет около 75–80% длины желудочно-кишечного тракта и занимает до 90% его эпителиального покрова [17]. Однако опухоли в ней образуются относительно редко, составляя лишь 3–6% среди опухолей всего ЖКТ и не более 2–3% среди всех заболеваний тонкой кишки [8, 12, 16]. Определен ряд факторов, в той или иной мере объясняющих этот диссонанс [20]:

1) пониженное химическое и/или механическое раздражение слизистой оболочки тонкой кишки из-за преобладания жидкостного, щелочного содержимого значительно снижает вероятность возникновения воспалительного процесса;

2) относительно быстрое прохождение содержимого по тонкой кишке сокращает время взаимодействия внутрипросветных канцерогенов с энтероцитами;

3) быстрое обновление эпителиальных клеток предотвращает рост и развитие неопластических клеток;

4) низкая внутриполостная бактериальная обсемененность, особенно анаэробами, не способствует образованию потенциальных канцерогенов;

5) способность слизистой оболочки тонкой кишки к метаболизму и/или детоксикации некоторых пищевых компонентов приводит к разрушению продуктов — потенциальных канцерогенов;

6) сложность лимфатической системы, окружающей тонкую кишку, и особенно ее способность к выработке иммуноглобулина класса А, способ-

Conclusion. Introduction of modern videoendoscopic methods of the small bowel into clinical practice has got diagnostics of neoplasms of jejunum and ileum to new level. Tumors are more frequently diagnosed in time, electively, before development of complications and urgent surgical interventions.

Keywords: enteroscopy, small bowel, tumors, videocapsular endoscopy, balloon enteroscopy.

ствует повышенному иммунноассоциированному контролю над опухолевым ростом.

Заболеваемость. В последние 20 лет отмечается тенденция к постепенному росту заболеваемости опухолями тонкой кишки [3]. Немаловажно, что при целенаправленном обследовании больных с симптомами заболевания частота обнаружения опухолей в тонкой кишке возрастает до 6–8% [1], а при комплексном обследовании с обоснованным подозрением на наличие новообразования его удается выявить у 50–65% пациентов [5, 6].

Около 90% опухолей тонкой кишки регистрируется у людей старше 40 лет; средний возраст больных составляет 55 лет, причем мужчины подвержены заболеванию чаще женщин [14, 21].

Классификация. В достаточно широкое понятие «опухоли тонкой кишки» традиционно входят истинные (доброкачественные и злокачественные) опухоли, опухолеподобные поражения (обычно воспалительного генеза), а также гамартомы (тканевые аномалии развития), расположенные в тонкой кишке [17]. Безусловно, наличие длительно существующих воспалительных изменений и наследственная предрасположенность играют значительную роль в возникновении истинных опухолей тонкой кишки. Лица с такими заболеваниями, как целиакия, болезнь Крона, семейный аденоматозный полипоз, синдром Гарднера, синдром Пейтца–Егерса, ВИЧ и некоторые другие, входят в группу риска возникновения опухолей или малигнизации имеющихся доброкачественных поражений. К примеру, при смешанном полипозе частота озлокачествления полипов составляет 11–28%, при гамартомных полипах (синдроме Пейтца–Егерса) малигнизация происходит в 5% случаев. Отрадно то, что другие доброкачественные образования тонкой кишки, несмотря на возможность осложненного течения, перерождаются гораздо реже, практически это наблюдается в единичных случаях [2, 4].

Известно около 40 гистологических типов истинных опухолей тонкой кишки. В табл. 1

Таблица 1

Классификация опухолей тонкой кишки (ВОЗ, 2008 г.)

Эпителиальные опухоли	Доброкачественные	Аденомы Полипы (включая синдромы полипоза) Интраэпителиальные неоплазии (дисплазии), ассоциированные с хроническими воспалительными заболеваниями
	Злокачественные	Карциномы (аденокарциномы)
Неэпителиальные опухоли	Доброкачественные	Липома Лейомиома
	Злокачественные	ГИСТ Лимфомы Саркомы
Эндокринные		Карциноид (высокодифференцированные эндокринные неоплазии)
Другие	Смешанные	Карциноид-аденокарцинома и т. п.
	Вторичные	Метастатические поражения

представлена классификация опухолей тонкой кишки Всемирной организации здравоохранения от 2008 г. По гистогенезу все они делятся на 4 большие группы – эпителиальные, неэпителиальные, эндокринные и прочие, куда входят смешанные и вторичные опухолевые новообразования. Внутри каждой группы встречаются как злокачественные, так и доброкачественные поражения.

Злокачественные опухоли составляют примерно 50–60% всех опухолей тонкой кишки. Среди них самыми частыми являются аденокарциномы (около 30–50%) всех злокачественных новообразований, следом идут карциноиды (25–30%) и лимфомы (15–20%); гастроинтестинальные стромальные опухоли и саркомы регистрируются в 12% случаев [8, 15, 18].

Аденокарциномы чаще всего встречаются в двенадцатиперстной кишке (ДПК), карциноиды, напротив, преимущественно локализируются в подвздошной кишке. Лимфомы, саркомы и *гастроинтестинальные стромальные опухоли* (ГИСТ) более равномерно распределены по ходу тонкой

кишки, но несколько чаще располагаются в тощей (лимфомы и саркомы) либо подвздошной кишке (ГИСТ) [12–14] – рис. 1.

По данным М. Pennazio, вторичные опухолевые поражения тонкой кишки выявляются даже чаще первичных. Опухоли, исходно локализующиеся в толстой кишке, яичниках, матке и желудке, могут вовлекать в процесс и тонкую кишку путем прямой инвазии или интраперитонеального распространения, а опухоли легких, молочной железы и меланомы – гематогенно. Метастазы меланомы в тонкой кишке были описаны у 1,5–4,4% больных с оперированной ранее меланомой кожи и в 58% патоморфологических препаратов пациентов, умерших от этого заболевания [17].

Доброкачественные опухоли тонкой кишки обнаруживаются реже злокачественных, и в большинстве случаев, особенно до внедрения современных методов энтероскопии, их находят лишь при развитии осложнений. На схеме приведены результаты, полученные американскими авторами при анализе частоты встречаемости и анатомического распределения 1761 доброкачественной опухоли тонкой кишки (рис. 2) [16]. Отчетливо видно, что большинство доброкачественных образований локализируются за связкой Трейтца и лишь аденомы, в том числе ворсинчатые, «предпочитают» ДПК.

Клиническая диагностика опухолей тонкой кишки сопряжена со значительными трудностями. Это заболевание, несмотря на свое разнообразие, редко встречается в повседневной практике гастроэнтеролога, длительное время может протекать бессимптомно, а если и проявляется клинически, не имеет специфической симптоматики. Опухоли тонкой кишки манифестируют такими неспецифическими сим-

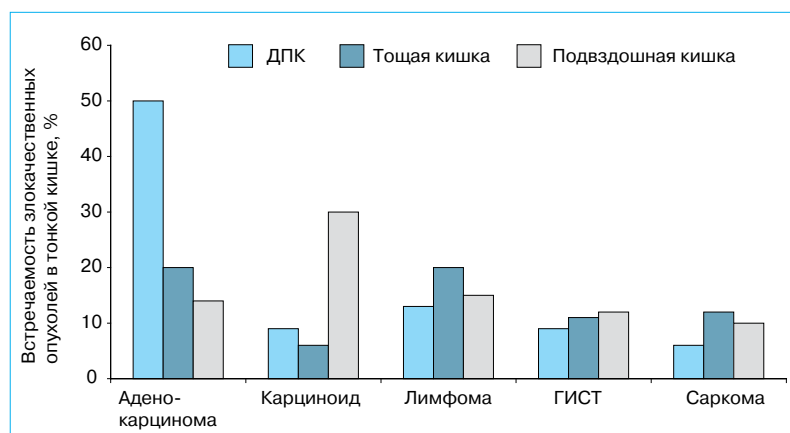


Рис. 1. Распределение злокачественных опухолей по отделам тонкой кишки

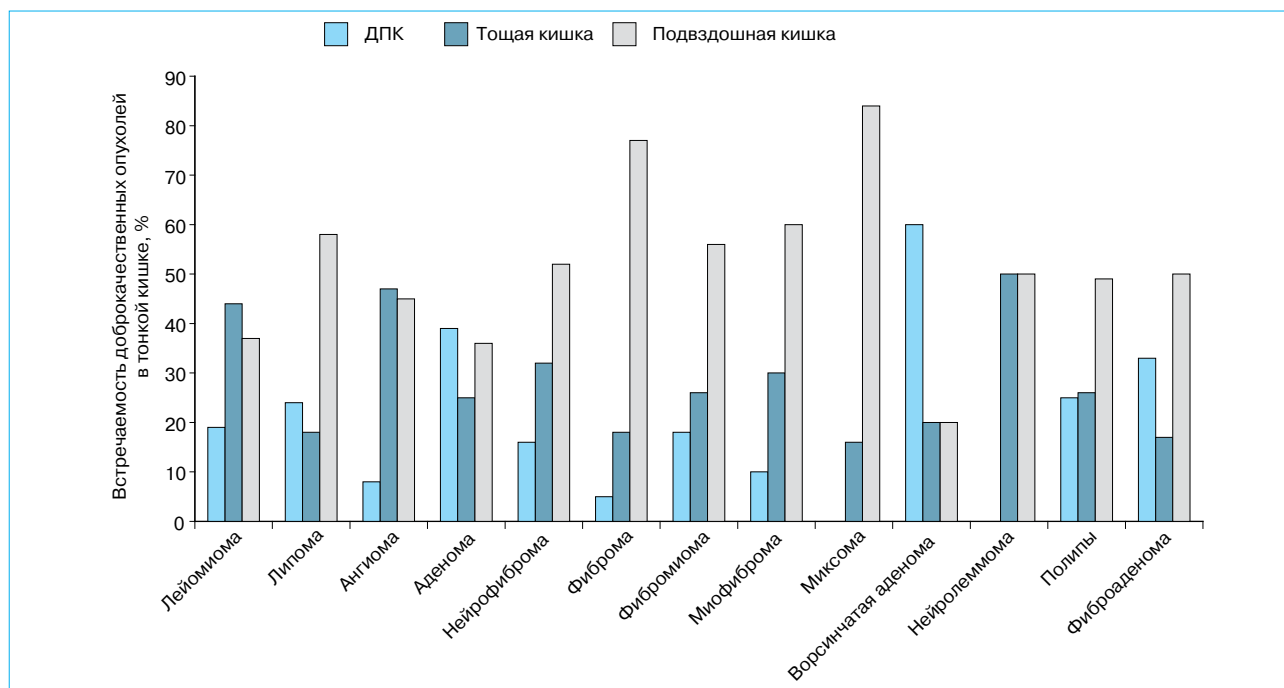


Рис. 2. Распределение доброкачественных опухолей по отделам тонкой кишки

птомами, как тошнота и/или рвота, тупые спастические боли в животе, вздутие живота, потеря массы тела, нарушения стула, выделение крови при дефекации, анемия. Как правило, чем больше размеры опухоли, тем более типичные симптомы возникают у больного, однако и в этом случае практически невозможно высказаться о доброкачественности или злокачественности процесса, опираясь только на клинические проявления [12]. Все это обуславливает относительно низкий уровень настороженности клиницистов, позднюю выявляемость опухолей тощей и подвздошной кишки и плохой прогноз при наличии у пациента злокачественного новообразования [8].

Около 50% больных с опухолями тонкой кишки поступают в стационары экстренно с клинической картиной непроходимости или кровотечения. Непроходимость может возникнуть из-за сужения просвета кишки опухолью или развития инвагинации. В США новообразования тонкой кишки как причина обструкции стоят на третьем месте среди причин непроходимости [9]. В группе причин «скрытых» гастроинтестинальных кровотечений опухоли тонкой кишки занимают второе место (10%). Клиническая картина кровотечения возникает у 25–53% больных — это 5–7% от числа всех пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями [11]. По данным Robert D. Croon и соавт. [19], кровотечения более характерны для карцином, перфорации — для лимфом, а обструкцию и непроходимость могут вызывать все типы новообразований в просвете тонкой кишки.

Дооперационная диагностика опухолей тощей и подвздошной кишки на протяжении многих

лет оставалась сложной и подчас неразрешимой задачей. В большинстве случаев новообразования, расположенные в глубоких отделах тонкой кишки, обнаруживались в ходе экстренного оперативного вмешательства по поводу острой тонкокишечной непроходимости или массивного тонкокишечного кровотечения. Лишь опухоли проксимальных отделов ДПК и баугиниевой заслонки регулярно выявлялись эндоскопически при проведении эзофагогастроуденоскопии и колоноскопии.

Систематическая диагностика образований, которые находятся дистальнее связки Трейца либо проксимальнее илеоцекального клапана, стала возможной лишь после создания и внедрения в клиническую практику специальных эндоскопических методов «глубокой» энтероскопии. Видеокапсульная, а вслед за ней и активная, инструментально-ассистированная энтероскопия, появились на клинической арене в начале этого столетия. Они существенно изменили наши представления о частоте и локализации образований тощей и подвздошной кишки, заставили заново пересмотреть и уточнить клинко-морфологические характеристики этого относительно редкого, как считалось прежде, заболевания.

Лучевые методы диагностики, такие как пассаж бария и энтерография, являются методами «непрямой» диагностики и не обеспечивают возможность выявления небольших и плоских поражений слизистой оболочки. *Ультразвуковое исследование (УЗИ)*, как и стандартные рентгенологические методы послойного сканирования (компьютерная томография и магнитно-резонанс-

ная томография), эффективны для обнаружения больших опухолей и внекишечных поражений, однако при их использовании зачастую невозможно получить точные данные о состоянии стенки тонкой кишки. Такие методы, как *ангиография* и *радиосцинтиграфия*, дают желаемые результаты в случаях диагностики сосудистых опухолей, а также при кровоточащих образованиях.

Эндоскопические методы имеют преимущества, заключающиеся не только в непосредственном осмотре слизистой оболочки кишки, но и в возможности получения биопсийного материала для гистологического исследования. Имевшиеся ранее в арсенале врачей методы энтероскопии — активная энтероскопия (push-энтероскопия) и зондовая энтероскопия — из-за ряда недостатков не нашли широкого применения. Так, например, активная энтероскопия — эффективное диагностическое и лечебное вмешательство, заключающееся в осмотре дистальных отделов ДПК и проксимальных отделов тощей кишки — не позволяет осмотреть более 50–100 см за связкой Трейтца, а зондовый метод, несмотря на возможность выполнения тотальной энтероскопии, является технически сложным и длительным исследованием, в связи с чем от его использования в клинической практике полностью отказались.

Интраоперационная энтероскопия всегда являлась наиболее совершенным, но самым инвазивным методом, достаточно сложным, требующим большой затраты времени, травматичным для кишки, с существенным риском осложнений и даже летальных исходов [3]. Несмотря на высокую диагностическую ценность (до 96–100%), данный метод нельзя отнести к методам дооперационной диагностики, так как исследование осуществляется в ходе оперативного вмешательства.

Лапароскопия или лапароскопическая ассистенция во время энтероскопии значительно помогают в выявлении опухолей с экзофитным ростом, опухолей с преимущественно интрузивным ростом и хронических инвагинаций. Лапароскопия не только решает диагностические задачи, но и обеспечивает малотравматичную ликвидацию инвагината, малоинвазивное удаление новообразования — резекцию участка тонкой кишки либо контроль удаления опухоли через энтероскоп со стороны серозного покрова.

Видеокапсульная энтероскопия (ВКЭ). Развитие и внедрение в клиническую практику в 2001 г. видеокапсульной эндоскопии для диагностики заболеваний тонкой кишки стало поистине революционным событием не только в разгадке тайн этой зоны, но и в стимуляции развития других эндоскопических методов исследования данной области. По материалам ряда публикаций, гипотеза об увеличении заболеваемости опухолями тонкой кишки была выдвинута именно на основа-

нии учащения случаев их выявления с помощью видеокапсульной энтероскопии [7].

Действительно, если сравнить ВКЭ со всеми вышеперечисленными методами исследования, она выглядит совершенным инструментом обнаружения опухолевых поражений тонкой кишки. Это неинвазивный метод тотального осмотра последней, который хорошо переносится пациентами. Диагностическая ценность ВКЭ, по результатам проведенных исследований, составляет 63–90% [7, 17].

С помощью капсулы, без лучевого воздействия, получают высококачественные изображения слизистой оболочки кишки, гарантированно распознают характерные для опухолей изменения структуры и цвета, мелкие и поверхностные повреждения в виде дефектов, выступающих образований, обнаруживают следы кровотечения, признаки задержки транзита капсулы и т. д. [7]. Безусловно, как у любого инструментального метода, у видеокапсульной энтероскопии есть ограничения, наблюдаются даже осложнения, порой не позволяющие в полном объеме выполнить исследование. Существует несколько ограничений, которые главным образом либо относятся к техническим возможностям оборудования, либо обусловлены анатомическими особенностями тонкой кишки. Основными ограничениями являются: отсутствие возможности взятия биоптата, затруднения в достоверном определении злокачественности процесса, возможность ложноотрицательных (до 18,9%) и ложноположительных результатов. Другое отнюдь немаловажное ограничение ВКЭ — невозможность точно определить локализацию выявленной патологии. Для оценки локализации поражения предложено соотносить время появления новообразования на экране монитора со временем прохождения видеокапсулы через тонкую кишку или ориентироваться на графическую функцию локализации, однако этот метод также далек от совершенства [7].

Для подготовки тонкой кишки к ВКЭ используются препараты полиэтиленгликоля и фосфата натрия в разных дозах и режимах. Настоятельно рекомендуется комбинировать их с пеногасителями. При наличии клинических признаков тонкокишечной непроходимости назначение очищающих кишку препаратов противопоказано.

Одно из серьезных осложнений ВКЭ — задержка видеокапсулы в тонкой кишке, так как это может существенно изменить тактику ведения пациента, вплоть до неотложного оперативного вмешательства. По данным публикаций, частота задержки капсулы составляет 10–25%, что является лидирующим среди всех причин осложнений ВКЭ [7].

Инструментально-ассистированная энтероскопия. Прорывом в диагностике и лечении опухолей тонкой кишки стало появление целого

Таблица 2

Выявленные при энтероскопии опухоли тонкой кишки, абс. число (%)

Тип опухоли по данным гистологического исследования	Количество больных
Тубулярные аденомы	3 (11,6)
Гиперпластические полипы	4 (15,4)
Гамартомы (синдром Пейтца—Егерса)	5 (19,3)
Аденокарцинома	4 (15,4)
Недифференцированный рак	1 (3,8)
Лейомиома	2 (7,7)
Гастроинтестинальная стромальная опухоль	4 (15,4)
В-клеточная лимфома	1 (3,8)
Карциноид	1 (3,8)
Метастаз	1 (3,8)
В с е г о ...	26 (100,0)

ряда инструментально-ассистированных методов видеэнтероскопии. С целью исследования тонкой кишки в России применяются сегодня двухбаллонная и однобаллонная энтероскопия [5]. В странах Европы и США все большие обороты набирает спиральная энтероскопия, для проведения которой используется спиральная шинирующая трубка. В сравнении с ВКЭ у метода инструментально-ассистированной энтероскопии есть ряд преимуществ. Она дает возможность более четко оценить макроскопическую картину опухоли и определить ее характер, высказаться о распространении по длине и окружности тонкой кишки, более точно определить локализацию новообразования.

В частности, диагностическая ценность метода баллонной энтероскопии такая же высокая, как и у ВКЭ, и составляет 75–96,4%, что близко к показателям интраоперационной диагностики [7, 10]. Баллонная энтероскопия позволяет осуществлять биопсию, удалять опухоль эндоскопически либо пометить ее расположение клипсой или тушью для последующего малоинвазивного оперативного вмешательства [4, 10].

Результаты комплексной диагностики. В нашей клинике за период 2003–2011 гг. находилось на обследовании и лечении 52 пациента с обоснованным подозрением на опухоль тощей и подвздошной кишки. У 14 (26,9%) из них применение современных методов энтероскопии дало возможность отвергнуть / исключить этот тревожный диагноз. После применения комплекса диагностических методик, включающих в себя видеокапсульную и однобаллонную энтероскопию, диагноз опухоли был установлен / подтвержден у 26 (50,0%) пациентов (15 мужчин и 11 женщин в возрасте от 18 до 76 лет (в среднем 54,7±13,9 года). Опухоли, выявленные при энтероскопии, представлены в табл. 2. У оставшихся 12 (23,1%) пациентов была выполнена экстренная операция

по поводу осложнений (кровотечение, непроходимость) без предварительной энтероскопии.

Одним из интересных клинических примеров, демонстрирующих роль энтероскопии в диагностике и лечении опухолей тонкой кишки, является случай выявления В-клеточной лимфомы тонкой кишки.

Клиническое наблюдение

Больная К., 63 лет, жительница г. Ярославля, поступила в нашу клинику в марте 2009 г. с подозрением на опухоль тонкой кишки для дообследования и проведения глубокой энтероскопии. Согласно анамнестическим данным, с 2004 г. в течение 5 лет до обращения за врачебной помощью пациентку беспокоили периодические боли в эпигастральной области, которые преимущественно возникали после еды и эмоциональных переживаний. Всегда отмечала бледность кожных покровов, быструю утомляемость. Результаты общего анализа крови, в которых уровень гемоглобина составлял 100–110 г/л, считала «своей нормой». К врачам по этому поводу не обращалась, не обследовалась.

В феврале 2009 г. появились жалобы на боли в эпигастральной области, тошноту, вздутие живота, периодическую рвоту после приема пищи, в связи с чем обратилась в ГКБ № 9 г. Ярославля (02.2009 г.), где прошла комплексное обследование. В верхних и нижних отделах ЖКТ патологии не выявлено. При УЗИ в нижних отделах брюшной полости определялась петля кишки, стенка которой на протяжении 9 см была циркулярно утолщена до 14 мм, структура ее гипэхогенная, без дифференцировки слоев. Отмечено наличие сужения просвета кишки до 9 мм в центральной части.

С помощью компьютерной томографии обнаружены увеличенные парааортальные и мезентериальные лимфатические узлы. Высказано подозре-

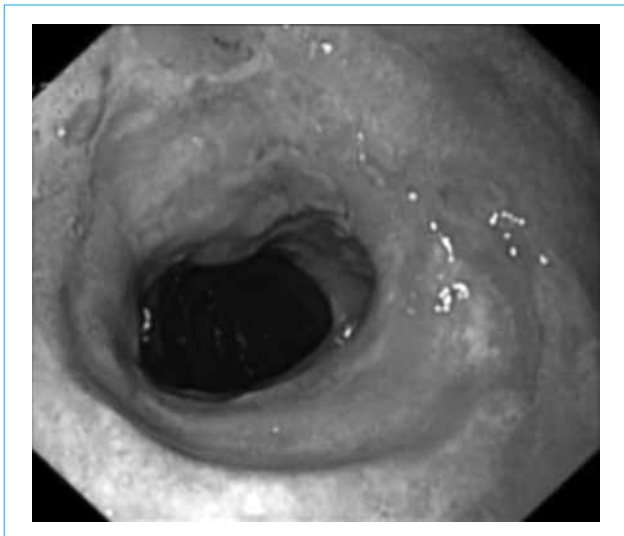


Рис. 3. В-клеточная мелкокруглоклеточная лимфома тощей кишки

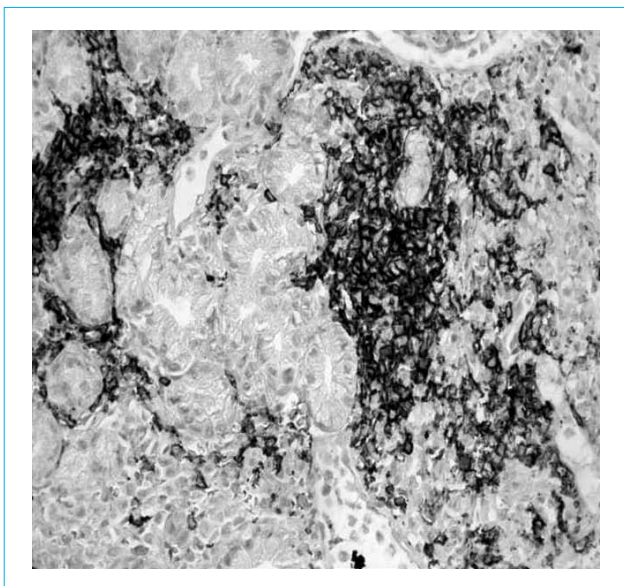


Рис. 4. Мелкокруглоклеточная MALT-лимфома тощей кишки, В-клеточный вариант, 80% клеток, CD20+, ×40

ние на наличие утолщения участка подвздошной кишки (?).

При поступлении в клинику жаловалась на тошноту, периодическую рвоту после еды, слабость. В общем анализе крови: Hb — 115 г/л, эр. — $5,35 \times 10^{12}$ /л, цв. пок. — 0,64, л. — $4,8 \times 10^9$ /л, лимф. — 35,1%, мон. — 8,7%, гранулоциты — 56,2%, СОЭ — 19 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок — 67,0 г/л, мочевины — 4,9, креатинин — 68, билирубин — 5,8 мкмоль/л, АлАТ — 12 ЕД/л, АсАТ — 15 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 84 ЕД/л, глюкоза — 5,2 ммоль/л.

В связи с наличием клинических признаков высокой тонкокишечной непроходимости от проведения ВКЭ отказались. Пациентке была выполнена однокатетерная трансоральная энтероскопия,

при которой на уровне дистальной части тощей кишки выявлено: отсутствие перистальтики, слизистая оболочка со сглаженными ворсинками, белесоватой окраски, с наличием циркулярного изъязвления глубиной до 1–2 мм, легким налетом фибрина, с формированием стриктуры до 1,0 см в диаметре, деформирующей просвет кишки (рис. 3).

По результатам биопсии из изъязвленного участка: стенка в данной области ригидная, выражено кровоточивая. При проведении аппарата дистальнее сужения: просвет кишки широкий, перистальтика активная, складчатость не нарушена. По имеющимся находкам было высказано предположение о наличии болезни Крона (?), карциномы тонкой кишки (?). По данным гистологического исследования: фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки с рубцом и участками выраженной инфильтрации однотипными клетками (типа промиелоцитов), по поверхности — изъязвление. По краю изъязвления — участки дисплазии I–II степени. По морфологической картине нельзя было исключить злокачественную лимфому. Для уточнения диагноза выполнено иммуногистохимическое исследование: подтверждено наличие мелкокруглоклеточной лимфомы — В-клеточный вариант, MALT-лимфома CD 20+, 80% клеток (рис. 4).

Пациентка направлена в Гематологический научный центр РАМН г. Москвы, где после выполнения трепанобиопсии костного мозга данных за метастазы лимфомы в костный мозг выявлено не было. Затем после консультации в РОНЦ им. Н.Н. Блохина ей рекомендовано проведение *программной полихимиотерапии* (ПХТ) по протоколу R-CVP (дозировка и режим — по схеме): R — мабтера (ритуксимаб) 375 мг/м² внутривенно, С — циклофосфан 750 мг/м² внутривенно, V — винкристин 2 мг внутривенно, P — преднизолон по 60 мг внутрь, 2–6-й дни.

В ходе лечения пациентка отметила улучшение самочувствия: исчезли жалобы на боли, вздутие живота, чувство тяжести, тошноту.

Повторные госпитализации в нашу клинику (июль 2009 и ноябрь 2009 г.) последовали по назначению онколога после 3-го и 6-го курсов ПХТ с целью выполнения контрольных энтероскопий для оценки динамики изменений слизистой оболочки в тонкой кишке на фоне проводимого лечения. По данным первичной контрольной энтероскопии: в месте опухоли имеется сужение просвета кишки до 9 мм и участок изъязвления слизистой размером до 3–4 мм (рис. 5). По данным вторичной контрольной энтероскопии: дефектов слизистой не визуализируется, отмечается сужение просвета до 10–12 мм, при инструментальной пальпации слизистая мягкая, подвижная (рис. 6).

После 6-го курса рекомендовано проведение еще двух курсов ПХТ. В январе 2010 г. после

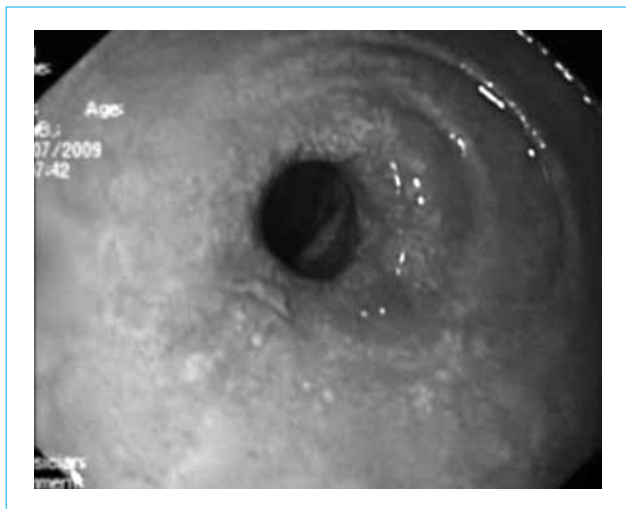


Рис. 5. В-клеточная мелкокруглоклеточная лимфома тощей кишки: сужение просвета до 9 мм и участок изъязвления слизистой оболочки размером до 3–4 мм (контрольное исследование после 3-го курса ПХТ)



Рис. 6. В-клеточная мелкокруглоклеточная лимфома тощей кишки: дефекты слизистой оболочки не визуализируются, сужение просвета до 10–12 мм (контрольное исследование после 6-го курса ПХТ)

успешного завершения 8-го курса была рекомендована поддерживающая терапия – назначена доза препарата мабтера 700 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 месяца (до 2 лет).

Через 1,5 года после установления диагноза пациентке в июле 2010 г. была выполнена однокатетерная энтероскопия с целью контроля состояния слизистой оболочки тонкой кишки и взятия биоптата. Самочувствие больной при поступлении удовлетворительное, жалоб нет. В анализах крови без отклонений от нормы, уровень Hb – 145 г/л.

При энтероскопии в месте ранее диагностированной опухоли слизистая умеренно отечная, сужение просвета незначительное, размером до 17 мм. Констатирована выраженная положительная динамика после проведения химиотерапии.

Выполнена множественная стандартная щипцовая биопсия. Через 5 ч после нее из этой области развилось клинически значимое кровотечение: 3-кратный стул был с примесью крови и сгустков, уровень Hb снизился до 100 г/л. Пациентка была переведена в реанимационное отделение и после интенсивной инфузионной и гемостатической терапии кровотечение остановилось; повторная энтероскопия и эндоскопический гемостаз не проводились. Согласно заключению гистологического исследования – стадия ремиссии.

В октябре 2010 г. при контрольном УЗИ брюшной полости отмечена положительная динамика: висцеральные, забрюшинные и подвздошные лимфатические узлы не визуализируются; тонкая кишка не расширена, участок кишки в мезогастрии слева, протяженностью 7 см с просветом до 17 мм, стенка кишки в этой зоне не утолщена (до 5–6 мм), структура слоев сохранена, перистальтика адекватная.

На сегодняшний день у пациентки жалоб нет. Чувствует себя удовлетворительно. Наблюдается у онколога и гематолога по месту жительства. В марте 2011 г. удовлетворительно перенесла очередное введение мабтеры в дозе 700 мг. Планируются применение поддерживающей дозы до 2 лет, контроль методом УЗИ, очередное проведение энтероскопии по назначению онколога.

Данный клинический случай демонстрирует важную роль баллонной энтероскопии в выявлении поражения глубоких отделов тонкой кишки, взятия биоптатов для гистологического и иммуногистохимического исследования. Эти возможности метода позволили установить диагноз и уточнить тип опухоли, назначить специфическую, точно направленную терапию, а также выполнить визуальный и морфологический контроль лечения в динамике.

Заключение

Современные методы эндоскопического обследования тонкой кишки – видеокапсульная и баллонная энтероскопия – вывели диагностику опухолей тощей и подвздошной кишки на новый уровень. Новообразования этих труднодоступных отделов ЖКТ все чаще диагностируются своевременно – прижизненно, на ранней стадии и до развития осложнений. Наряду с морфологическим подтверждением это дает возможность более корректно определять дальнейшую лечебную тактику.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Болезни органов пищеварения. — М.: Триада X, 1998. — С. 483.
2. Валенкович Л.Н., Яхонтова О.И. Клиническая энтерология. — СПб: Гиппократ, 2001. — С. 287
3. Парфенов А.И. Энтерология: Руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — С. 880.
4. Притула Н.А. Энтероскопия в диагностике и лечении заболеваний тонкой кишки: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
5. Фёдоров Е.Д., Иванова Е.В., Тимофеев М.Е. и др. Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 10. — С. 101–109.
6. Фёдоров Е.Д., Иванова Е.В., Юдин О.И., Тимофеев М.Е. Методические аспекты применения одноконтрастной энтероскопии в клинической практике. — СПб: ООО «Эндо», 2009; 2 (19). — С. 18.
7. Cave D., Legnani P., de Franchis R., Lewis B.S. ICCE consensus for capsule retention // Endoscopy. — 2005. — Vol. 37. — P. 1065–1067.
8. Chow J.S., Chen C.C., Ahsan H., Neugut A.I. A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumors: SEER, 1973–1990 // Int. J. Epidemiol. — 1996. — Vol. 25, N 4. — P. 722–728.
9. Ciresi D.L., Scholten D.J. The continuing clinical dilemma of primary tumors of the small intestine // Am. Surg. — 1995. — Vol. 61. — P. 698–702.
10. Ell C., May A., Nachbar L. et al. Push-and-pull enteroscopy in the small bowel using the double-balloon technique: results of a prospective European multicenter study // Endoscopy. — 2005. — Vol. 37. — P. 613–616.
11. James M., Wilson M.D. et al. Benign small bowel tumor // Ann. Surg. — 1975. — Vol. 181, N 2. — P. 247–250.
12. Jemal A., Murray T., Ward E. et al. Cancer statistics, 2005 // CA Cancer J. Clin. — 2005. — Vol. 55. — P. 10–30.
13. Lewis B.S., Kornbluth A., Waye J.D. Small bowel tumors: yield of enteroscopy // Gut. — 1991. — Vol. 32. — P. 763–765.
14. Naef M., Buhlmann M., Baer H.U. Small bowel tumors: diagnosis, therapy and prognostic factors // Langenbecks Arch. Surg. — 1999. — Vol. 384, N 2. — P. 176–180.
15. North J.H., Pack M.S. Malignant tumors of the small intestine: a review of 144 cases // Am. Surg. — 2000. — Vol. 66, N 1. — P. 46–51.
16. O’Riordan B.G., Vilor M., Herrera L. Small bowel tumors: an overview // Dig. Dis. — 1996. — Vol. 14. — P. 245–257.
17. Pennazio M., Rondonotti E., de Franchis R. Capsule endoscopy in neoplastic diseases // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, N 34. — P. 5245–5253.
18. Ripley D., Weinerman B.H. Increased incidence of second malignancies associated with small bowel adenocarcinoma // Can. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 11, N 1. — P. 65–68.
19. Robert D. Croom, James F. Newsome, Chapel Hill N.C. Benign and malignant tumors of the small intestine // South. Med. J. — 1968. — Vol. 61 — N 3. — P. 270–274.
20. Shu-Yuan Xiao M.D., John Hart M.D. Pathology of small bowel tumor // Cancer of the upper intest. tract, 2002. — P. 343–358.
21. Talamonti M.S., Goetz L.H., Rao S., Joehl R.J. Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management // Arch. Surg. — 2002. — Vol. 137, N 5. — P. 564–571.

УДК 616.33-008.13-06:616.34-008.6

О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова

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

Combination of functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome

V.T. Ivashkin, Ye.A. Poluektova

Цель публикации. На примере клинического наблюдения осветить особенности диагностики и подбора терапии у пациентки с сочетанным функциональным расстройством.

Основные положения. Больная М., 36 лет, обратилась в клинику с многочисленными жалобами, такими как тяжесть и боль в эпигастрии после еды, рвоту желчью, боль в правом подреберье, возникающую без видимой причины, ноющую боль в животе в дневное время без четкой локализации, усиливающуюся к вечеру, метеоризм, учащение стула до 3 раз в день (ночной диареи нет), стул неоформленный, с примесью слизи. Отмечает слабость, сонливость, головокружение, эпизоды субфебрильной температуры, сопровождающиеся ломотой в костях, частое безболезненное мочеиспускание.

Больная с 7-летнего возраста, ухудшения в самочувствии напрямую были связаны с событиями (или возможностью событий), требующими мобилизации внутренних сил – учеба в школе и институте, внутрисемейный конфликт, самостоятельная работа и т. д.

Неоднократно обследовалась. Дифференциальная диагностика проводилась между органической патологией желудочно-кишечного тракта, а именно эрозивно-язвенным поражением верхних его отделов, глютеновой энтеропатией, воспалительными заболеваниями кишечника, функциональной патологией. Проводимое лечение приносило кратковременный и неполный эффект.

При поступлении в клинику в ходе объективного обследования существенных отклонений от нормы не выявлено за исключением повышенной кожной чувствительности при пальпации всех отделов живота. На основании жалоб, данных анамнеза и проведенного

The aim of publication. To demonstrate features of diagnostics and adjustment of treatment in the patient with combined functional disorder, by the example of clinical case.

Original positions. Patient M., 36 years old, female, has referred to the clinic with multiple complaints, such as postprandial feeling of heaviness and epigastric pain, bile vomiting, pain in the right hypochondrium, developing without any obvious cause, poorly localized aching abdominal pain in the afternoon, intensified at the evening time, meteorism, frequent bowel movements, up to 3 times per day (night-time diarrhea was absent), loose stool with admixture of mucus. Patient complained of weakness, drowsiness, dizziness, attacks of subfebrile fever, accompanied by bone aching, frequent painless micturition.

Patient felt sick for the first at the age of 7, deteriorations in state of health were directly related to events (or risk of events), requiring mobilization of inner forces – study at school and institute, intrafamily conflicts, individual activity, etc.

Patient was investigated repeatedly. Differential diagnostics was carried out between organic disease of gastro-intestinal tract, i.e. gastroduodenal erosions or ulcers, celiac disease, inflammatory bowel diseases, functional disorders. Treatment, that was carried out brought incomplete and inconsistent effect.

At admission during physical examination no significant deviations from normal values were revealed except for increased skin sensitivity at palpation of all regions of abdomen. On the basis of complaints, data of past history and physical examination the diagnosis: functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome with diarrhea was established. Treatment by trime-dat, that

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

обследования поставлен диагноз: синдром функциональной диспепсии, синдром раздраженного кишечника с диареей. Назначено лечение тримедатом – препаратом, изменяющим нервную реактивность на уровне кишечной стенки и синапсов спинного мозга.

На фоне терапии удалось добиться значительного улучшения в самочувствии. Однако в целом прогноз у пациентки неблагоприятный. Назначение фармакологических средств вряд ли приведет к полному излечению, поскольку наличие практически постоянных жалоб имеет для больной «вторичную психологическую выгоду».

Заключение. Фактором, определяющим относительно низкую эффективность фармакотерапии при сочетанных функциональных расстройствах, могут служить личностные особенности больного, определяющие отношения с обществом, и формирование симптомов заболевания как адаптивного механизма, защищающего от необходимости быть социально активным.

Ключевые слова: функциональное расстройство, синдром раздраженного кишечника, синдром функциональной диспепсии.

Функциональные расстройства *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) сложно диагностировать и еще сложнее лечить. Данное утверждение справедливо для каждого отдельно взятого случая. Вместе с тем в клинике часто встречается сочетание синдромов, например синдром функциональной диспепсии и синдром раздраженного кишечника, функциональное пищеводное расстройство в виде функциональной дисфагии и функциональное расстройство желчного пузыря в виде его дисфункции. Такие комбинации во много раз усложняют процесс диагностического поиска и в большей степени подходы к лечению.

Мы представляем случай комбинированного функционального расстройства у женщины 36 лет.

Пациентка М. обратилась в нашу клинику с многочисленными симптомами, которые можно было сгруппировать, *во-первых*, как жалобы, относящиеся к верхним отделам ЖКТ, такие как тяжесть и боль в эпигастрии после еды («как будто на груди лежит могильный камень»), рвоту желчью, возникающую в ситуациях, когда перерыв между приемами пищи составляет более 6 ч, боль в правом подреберье («как будто обруч скручивают»), возникающую без видимой причины 3–4 раза в год; *во-вторых*, жалобы, относящиеся к нижним отделам ЖКТ, – ноющую боль в животе без четкой локализации в дневные часы, усиливающуюся к вечеру, метеоризм, усиливающийся во время еды, учащение стула до 3 раз в день (без ночной диареи), неоформленный стул с примесью слизи. Если перерыв между приемами пищи составляет более 6 ч, появляется императивный позыв на дефекацию, при этом выделяется небольшое количество каловых масс со слизью и газами. Периодически возникает неконтролируемое выде-

ление содержимого из прямой кишки, что обычно связано с «экспертными» или неприятными для пациентки ситуациями: например, когда останавливает инспектор ГИБДД, подвергается критике выполненная работа и др.

Беспокоили пациентку также жалобы, неспецифические для какого-либо конкретного заболевания – слабость, сонливость (не может встать с постели раньше 12–13 ч дня), головокружение, эпизоды субфебрильной температуры длительно до месяца, сопровождающиеся ломотой в костях, частое безболезненное мочеиспускание

Таким образом, анализируя жалобы, мы приходим к выводу, что пациентка серьезно больна: после пробуждения она испытывает слабость и головокружение; в том случае, когда пытается позавтракать, к жалобам добавляются боль в эпигастрии и метеоризм; если она решит остаться без завтрака – появляются рвота желчью и позыв на дефекацию; если в течение дня возможна даже незначительная неприятная ситуация, возникает инконтиненция – неконтролируемое отхождение газов и содержимого из прямой кишки. То есть больная ограничена, *во-первых*, в выполнении своих естественных потребностей и приеме пищи, а *во-вторых*, в общественном устройстве своей жизни, так как вынуждена значительно сокращать межличностные контакты, чтобы не спровоцировать неконтролируемое отхождение газов и кишечного содержимого.

Какова же история заболевания в рассматриваемом наблюдении?

Из анамнеза известно, что больная родилась в творческой семье. Отец – сценарист, мать – актриса, рано оставившая профессию и посвятившая себя ведению домашнего хозяйства. В семье на

протяжении 15 лет не было детей. Беременности заканчивались выкидышами на ранних сроках, один ребенок умер в возрасте нескольких дней. Наша пациентка родилась глубоко недоношенной, на 32-й неделе беременности. Сразу после рождения была помещена в реанимационное отделение, в дальнейшем провела в педиатрической клинике около 3 мес, балансируя, со слов матери, «между жизнью и смертью». Между тем к трем годам по степени умственного и физического развития девочка практически не отличалась от сверстников. Мать полностью посвятила себя воспитанию долгожданной дочери, считала ее крайне талантливым ребенком и всем своим знакомым рассказывала о том, что ее дочь гениальна, но слабое здоровье мешает ей реализовывать природные данные. Однако, как отмечает наша больная, она не припоминает, чтобы в дошкольном возрасте часто и тяжело болела.

Когда в 7 лет пришло время идти в школу, она оказалась самой высокой и крупной девочкой в классе. Однако мать в присутствии дочери продолжала говорить о том, что девочка очень одаренная, но крайне болезненная. Успеваемость школьницы с самых первых дней оставляла желать лучшего. Родители обвиняли в этом учителей, которые «не нашли подхода», ссылались на слабое здоровье дочери, не позволявшее ей учиться в полную силу. И действительно, утром того дня, когда должна была бы состояться контрольная работа или предстоял ответ у доски, у девочки часто возникали рвота или понос, или начинал болеть живот, или повышалась температура и она оставалась дома.

По рекомендации знакомого педиатра, начиная с первого класса, наша пациентка обучалась по облегченной программе — ей выделялся дополнительный свободный день. В дальнейшем училась средне — по гуманитарным предметам получала «хорошо» и «отлично», по точным наукам — «удовлетворительно». Часто болела. Ухудшение в самочувствии по-прежнему чаще всего было связано с контрольными работами, сочинениями и ожидаемыми вызовами к доске для устного ответа. Наблюдалась у гастроэнтеролога с «дежурными» диагнозами «хронический гастрит», «дискинезия желчевыводящих путей». Получала желчегонные препараты, ферменты, пробиотики с неустойчивым эффектом. В выпускном классе во время подготовки к первому экзамену (сочинению) у больной, несмотря на прием ферментных препаратов и спазмолитиков, стали возникать резкая слабость, головокружение, тошнота и рвота по утрам, боль в животе, неустойчивый стул, в связи с чем по настоятельной просьбе матери знакомый врач выписала справку, освобождающую девочку от сдачи выпускных экзаменов. Тем не менее после получения аттестата она, успешно сдав экзамены, поступила в Литературный институт.

Уже на первом году учебы боль в животе, учащенный до 3–4 раз в сутки неоформлен-

ный стул и субфебрилитет стали практически постоянными, хотя лечение симптоматическими препаратами проводилось практически постоянно. В связи с данными симптомами пациентка была госпитализирована в стационар гастроэнтерологического профиля для уточнения диагноза. Дифференциальная диагностика проводилась между органической патологией ЖКТ, а именно эрозивно-язвенным поражением верхних его отделов, глютенной энтеропатией и воспалительными заболеваниями кишечника. Больной были выполнены *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) с биопсией из двенадцатиперстной кишки, колоноскопия с осмотром подвздошной кишки. Органической патологии обнаружено не было. Пациентка выписалась из стационара с диагнозом: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: катаральный эзофагит, недостаточность кардии, хронический гастродуоденит в стадии обострения, хронический геморрой вне обострения, вегетативная дистония с пароксизмальными проявлениями. Проводилось лечение прокинетики, обволакивающими, седативными препаратами и ферментами без существенного эффекта.

Одним из положительных моментов данной госпитализации была ее длительность, позволившая пациентке оформить годичный академический отпуск уже на первом году обучения. В этот период она в основном находилась дома, не работала, чувствовала себя хорошо, поэтому никаких попыток к продолжению обследования и лечения не предпринимала, хотя соблюдала жесткую диету с ограничением острого, соленого и жареного и принимала ферментные препараты в режиме «по требованию». Во время учебы на втором курсе у больной на протяжении учебного года (1992/93) на фоне постоянной умеренно выраженной боли в животе, неустойчивого стула и слабости трижды возникали эпизоды острой боли в околопупочной области, в связи с чем бригадой скорой медицинской помощи она доставлялась в хирургический стационар, при этом два раза ее отпускали, исключив острую хирургическую патологию, а на третий раз состояние расценено как желчная колика и выполнена холецистэктомия. В удаленном желчном пузыре конкрементов не оказалось. Но сама больная была крайне напугана столь неожиданно проведенным оперативным вмешательством. В последующие три года, несмотря на продолжающиеся жалобы на боль в животе и неустойчивый стул, продолжала учиться, принимать спазмолитики, ферменты и к врачам не обращалась.

После окончания института (1996 г.) удачно вышла замуж. Ее муж, спортсмен, относился к слабому здоровью жены с пониманием. Пациентка не работала, за время замужества, которое продолжалось четыре года, диету не соблюдала, поправилась на 20 кг, чувствовала себя хорошо. На четвертом году семейной жизни супруг стал

говорить о том, что в семье должны быть дети. Однако жена категорически отказывалась от перспективы стать матерью, ссылаясь на слабое здоровье. В конечном итоге несходство взглядов по данному вопросу привело в 2000 г. к полному разрыву отношений.

После развода больная вынуждена была устроиться на работу в издательство одной из газет. С началом ежедневной работы самочувствие ухудшилось. Вновь появились субфебрилитет, ощущение общего недомогания, кома в горле, затруднение глотания, тошнота по утрам, боль в животе, неустойчивый стул, кроме того, возникли новые симптомы — сухость, ощущение инородного тела и жжения в глазах, практически постоянная сухость во рту, сухость и шелушение кожных покровов, стали выпадать волосы. Пациентка вновь была обследована в стационаре гастроэнтерологического профиля. При проведении общего анализа крови обращало внимание увеличение СОЭ до 25 мм/ч, некоторое снижение количества лейкоцитов, в иммунологическом анализе отмечалось умеренное увеличение количества IgG и наличие ревматоидного фактора. При выполнении УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, колоноскопии с осмотром подвздошной кишки патологии не выявлено.

С учетом названных жалоб, объективных данных, изменений в лабораторных анализах у больной заподозрен синдром Шегрена и она была направлена на консультацию в Институт ревматологии. После проведения специфических методов обследования (тест Ширмера, сиалография) диагноз синдрома Шегрена был отвергнут. Данных за какое-либо аутоиммунное заболевание также не получено. Впервые в жизни пациентки предъявляемые ею жалобы были расценены врачом как связанные с ее эмоциональной сферой и рекомендована консультация психиатра. Заключение психиатра нам неизвестно, но в результате консультации был назначен amitриптилин — 50 мг на ночь с постепенным увеличением дозы до 50 мг 3 раза в день. Неожиданно для самой больной препарат оказал положительное действие в виде облегчения гастроэнтерологических симптомов и исчезновения субфебрилитета. Однако через две недели лечения появилась желтушность кожных покровов, повысился уровень трансаминаз в 5 раз, поэтому пациентка без необходимости на то рекомендации перестала принимать amitриптилин и к назначившему его врачу больше не обращалась. Возможно, выявленные изменения были проявлениями лекарственного гепатита, разрешившегося самостоятельно после отмены препарата. Документального подтверждения этим изменениям нет.

С работы из-за растянувшегося по времени обследования пришлось уволиться. Пациентка перешла на иждивение родителей. Работала внештатным корреспондентом, что позволяло самой дозировать рабочую нагрузку. К жалобам на сла-

бость, тошноту по утрам, боль в животе, неустойчивый стул присоединилась практически постоянная боль в правом подреберье, которую больная связывала с тем, что прием amitриптилина нанес непоправимый вред печени. Следующие полтора года она посвятила ее тщательному исследованию: неоднократно выполнялись общий, биохимический и иммунологический анализы крови, УЗИ, данные которых оказывались без изменений, однократно была выполнена скintiграфия печени. В результате сделано следующее заключение: функциональная активность гепатоцитов не нарушена, дискинезия холедоха по гипермоторному типу. Специального лечения не предлагалось в связи с отсутствием какого-либо субстрата заболелания.

В конечном итоге пациентка перестала искать медицинской помощи, боли в правом подреберье прошли самостоятельно и она сосредоточилась на написании литературного труда. Немалую роль в принятии такого решения сыграло то, что однокурсница и бывшая подруга обрела к тому времени популярность как автор произведений детективного жанра. Следующие два года больная полностью посвятила созданию романа, который должен был по ее замыслу стать бестселлером, но, к сожалению, не смогла его завершить, поскольку снова напомнили о себе проблемы со здоровьем, что послужило поводом для прекращения литературной деятельности. Вновь усилилась боль в животе, стал более неустойчивым стул, нарушился ночной сон (не могла заснуть до 4–5 часов утра), и пациентка вынуждена была обратиться за консультацией к неврологу, который поставил диагноз: соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у акцентуированной личности. Рекомендованы соблюдение режима сна и бодрствования, прием имована на ночь, консультация психиатра. От приема имована пациентка отказалась, опасаясь развития лекарственного гепатита. Рекомендацией обратиться к психиатру также не воспользовалась.

Таким образом, больная оставила попытки нормализовать сон и снова переключилась на решение «кишечных проблем», в связи с чем обратилась к гастроэнтерологу. В ходе проведенной колоноскопии во всех отделах толстой и в терминальном отделе подвздошной кишки патологических изменений не выявлено. При микроскопическом исследовании фрагментов сигмовидной и ободочной кишки — неизменная слизистая оболочка толстой кишки. Больной был поставлен диагноз «синдром раздраженного кишечника», рекомендован прием ферментных препаратов, спазмолитиков. Назначенный курс лечения не привел к значимому улучшению в самочувствии и в 2008 г. больная обратилась за консультацией в нашу клинику.

При тщательном анализе истории заболевания нам удалось выявить крайне интересную законо-

мерность. Оказывается, все ухудшения в самочувствии пациентки напрямую были связаны с событиями (или возможностью событий), требующими мобилизации внутренних сил — это учеба в школе и в институте, внутрисемейный конфликт в связи с нежеланием иметь ребенка, самостоятельная работа, попытка написания литературного произведения. И только в период замужества, находясь в ситуации, когда можно было просто жить, ничего никому не доказывая (до тех пор, пока не возникла проблема с нежеланием забеременеть), она ощущала себя комфортно и не предъявляла никаких жалоб.

В нашу клинику больная обратилась с огромным количеством жалоб: на тяжесть и боль в эпигастрии, возникающую после еды; рвоту желчью, боль в правом подреберье без видимой связи с внешними факторами, ноющую боль в животе без четкой локализации на протяжении всего дня, усиливающуюся к вечеру, метеоризм, усиливающийся во время еды, учащение стула до 3 раз в сутки (стул неоформленный, с примесью слизи, императивные позывы на дефекацию), периодически возникающее неконтролируемое выделение содержимого из прямой кишки, сонливость, головокружение, слабость, эпизоды субфебрильной температуры длительностью до месяца, сопровождающиеся ломотой в костях, частое безболезненное мочеиспускание, которые мешают работать и вести полноценную жизнь.

Однако при объективном обследовании существенных отклонений от нормы выявлено не было за исключением повышенной кожной чувствительности при пальпации всех отделов живота.

На основании жалоб, данных анамнеза и объективного обследования мы поставили больной следующий предварительный диагноз. Функциональная диспепсия: синдром боли в эпигастрии. Синдром раздраженного кишечника с диареей.

Какие основания были для постановки такого диагноза?

Во-первых, жалобы нашей пациентки соответствовали диагностическим критериям имеющихся у нее расстройств.

Для обоснования синдрома боли в эпигастрии на протяжении 3 мес в течение полугода, предшествующего постановке диагноза, должны обнаруживаться следующие симптомы: умеренно выраженная или сильная волнообразная боль (жжение) в эпигастрии не реже одного раза в неделю, не распространяющаяся на другие области живота и грудной клетки, не облегчающаяся после дефекации или отхождения газов. К дополнительным критериям указанного диагноза можно отнести отсутствие загрузинной боли, возможную связь боли с приемом пищи, сопутствующее ощущение тяжести в эпигастрии после еды и чувство раннего насыщения.

Для обоснования диагноза синдрома раздраженного кишечника с диареей необходимо соот-

ветствие жалоб следующим критериям: боль (дискомфорт) в животе, возникающая не реже 3 раз в месяц на протяжении полугода, предшествующего постановке диагноза, облегчающаяся после дефекации, начало которой связано с изменением частоты и формы стула — более чем в 25% всех дефекаций должен быть жидкий или водянистый стул и менее чем в 25% — твердый или фрагментированный [5].

Такие симптомы, как сонливость, головокружение, слабость, эпизоды субфебрильной температуры, частое безболезненное мочеиспускание могут быть отнесены к внекишечным проявлениям функциональных расстройств. Правомочность такого предположения уже подтверждена проведенными ранее как зарубежными, так и нашими собственными исследованиями [1, 6].

Во-вторых, болезнь у наблюдаемой пациентки течет длительно и волнообразно, не отмечается прогрессирующего ухудшения в самочувствии. *В-третьих*, не обнаруживается каких-либо изменений в статусе больной при объективном обследовании. *В-четвертых*, согласно результатам проведенного ранее обследования, не выявлялось какой-либо органической патологии. Тем не менее поставленный нами диагноз оставался на данном этапе предварительным, т. е., для его подтверждения необходимо было достоверно исключить органическую патологию ЖКТ. Мы постарались обойтись в этом случае минимумом инструментальных исследований, так как на догоспитальном этапе пациентка была обследована достаточно тщательно.

В общем и биохимическом анализах крови отклонений от нормы выявлено не было. Уровень гормонов щитовидной железы также оказался в пределах нормальных значений. Для исключения глютеновой энтеропатии был определен уровень антител к эндомизию и он не превышал нормальных показателей.

У больных целиакией поступление глютена в кишечник вызывает выработку специфических антител к его компоненту — глиадину (антиглиадиновые антитела — AGA). Затем, при прогрессировании процесса, запускается аутоиммунный механизм, в результате которого вырабатываются аутоантитела к тканевой трансглутаминазе (tTG) и, как следствие, к эндомизию — рыхлой соединительной ткани, окружающей гладкомышечные клетки. Теоретически исследование всех специфических антител может применяться для серологической диагностики целиакии.

Открытие в 1958 г. антител к глиадину ознаменовало прорыв в понимании проблемы целиакии и особенно ее распространенности. Именно благодаря этому лабораторному тесту стало возможным выявлять случаи заболевания, протекающие со стертой клинической картиной, и проводить соответствующее лечение. К сожалению, тест, сыгравший ключевую роль в диагностике целиакии в сере-

дине прошлого века, на сегодняшний день утратил свое значение вследствие низкой чувствительности и специфичности (60 и 50% соответственно) и может применяться только тогда, когда отсутствуют другие, более точные лабораторные параметры. Большие возможности для диагностики глютеновой энтеропатии открываются при исследовании антител к тканевой трансглутаминазе (чувствительность 95%, специфичность 97,5%) и эндомизию (соответственно 93–98 и 95–99%) [4].

Анализ мочи и кала у пациентки также оказались в пределах нормы.

Для уточнения состояния желчных протоков, поджелудочной железы больной было выполнено УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена – левая доля 42/53 мм, хвостатая – 26 мм, правая – 108/110 мм, контуры ровные, паренхима средней эхогенности с подчеркнутыми портальными трактами. Воротная вена 9,8 мм. Желчный пузырь удален. В области ворот (проекция холедоха) визуализируется холедох шириной 8,5–9,6 мм с гиперэхогенным включением 3,6 мм (шовный материал внутри). В желудке натощак большое количество содержимого. Поджелудочная железа визуализируется нечетко, размер ее не увеличен (20–15–19 мм), контуры волнистые, паренхима гиперэхогенная. Селезенка не увеличена (86×39 мм), контуры ровные, паренхима однородная, селезеночная вена в воротах 4,4 мм. Почка нормальных размеров: правая 100×35 мм, левая 90×39 мм, контуры ровные, паренхима сохранена, чашечно-лоханочная система не расширена.

По данным эзофагогастродуоденоскопии: пищевод проходим, в желудке желчь, слизистая его в антральном отделе гиперемирована, угол не изменен, привратник проходим, луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, слизистая гиперемирована, постбульбарный отдел проходим, слизистая гиперемирована. Заключение: гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс. Пилорический геликобактер не обнаружен. Данных за целиакию при морфологическом исследовании биоптата двенадцатиперстной кишки не получено.

От проведения колоноскопии было решено воздержаться, поскольку с момента последнего исследования прошло менее года.

Встал вопрос о назначении адекватного лечения. За время болезни пациентке неоднократно назначались спазмолитики, прокинетики, ферментные, антисекреторные и обволакивающие препараты, которые, к сожалению, не оказывали существенного влияния на симптомы заболевания. Какой вывод из этого следует сделать? Можно предположить, что когда-то, очень давно, причиной жалоб больной действительно были нарушения, локализованные в ЖКТ. Наличие симптомов было связано с раздражением периферических рецепторов или биологически активными веществами, или изменением кишечного кровотока,

или растяжением кишечной стенки. Если бы тогда удалось за короткий период устранить постоянное раздражающее действие на рецепторы, результатом стало бы полное выздоровление пациентки. Однако, поскольку этого не произошло и стимуляция рецепторов продолжалась длительное время, у нее вероятнее всего сформировалась гиперчувствительность первичных кишечных нейронов. При проведении иммуногистохимического исследования нам, возможно, удалось бы выявить количественное увеличение уровня фактора роста нервов, который играет важную роль в регенерации поврежденных нейрональных структур, индуцирует ветвление дендритов и рост аксонов, приводя к образованию новых и усилению существующих полисинаптических связей. Гипотетически увеличение уровня фактора роста нервов может приводить к увеличению возбудимости и площади рецептивных полей спинальных нейронов и усилению как болевых, так и неболевых сигналов из ЖКТ [7].

Таким образом, при длительно существующей избыточной информации со стороны кишечных рецепторов в регуляцию процесса включаются центральные структуры – спинномозговые ганглии, задние корешки и задний рог спинного мозга, кора головного мозга, а также эмоциональная составляющая и характерологические особенности, облегчающие возможность субъективного искажения ощущения боли.

Можно ли облегчить симптомы заболевания у данной больной? Теоретически можно медикаментозно воздействовать на каждый из вышеперечисленных механизмов или назначить средства, обладающие комбинированным действием. Целесообразно начинать лечение с препаратов периферического действия (спазмолитики, прокинетики, ферментные, антисекреторные и обволакивающие средства). Однако препараты всех этих групп уже назначались нашей пациентке ранее и не приводили к существенному улучшению, что указывает на то, что в формировании симптомов участвуют центральные механизмы и нужно применять медикаменты с более широким спектром действия, например средства, уменьшающие висцеральную гиперчувствительность на уровне стенки кишки и спинномозговых ганглиев. К этой группе относятся агонисты периферических опиоидных рецепторов и их представитель препарат тримедат, уже давно подтвердивший свою эффективность и безопасность при функциональных расстройствах [3], а также антиконвульсанты, влияющие на нервную реактивность не только на уровне спинного, но и головного мозга, или препараты, воздействующие как на периферическом уровне, так и на уровне спинного и головного мозга и оказывающие влияние на эмоциональную сферу (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина).

Коррекция когнитивных нарушений — это удел психиатров, здесь чаще всего эффективной оказывается длительная психотерапия.

Но вернемся к нашей больной. На каком этапе лечения она сейчас находится?

Пациентка получает тримедат, изменяющий нервную реактивность на уровне кишечной стенки и синапсов спинного мозга. Самочувствие ее несколько улучшилось. По крайней мере, она уже ощутила в себе силы продолжить работу над литературным произведением.

Каков прогноз? К сожалению, не столь благоприятный, как хотелось бы. Вероятнее всего, в дальнейшем понадобятся препараты, оказывающие влияние на центральную нервную систему, на физиологические процессы, определяющие эмоциональную жизнь больной. Но и назначение психофармакологических средств, оказывающих яркое системное действие, вряд ли приведет к полному излечению, поскольку наличие практически постоянных жалоб имеет персонально важное адаптивное значение: защищает нашу пациентку от необходимости работать, заботиться о близких, принимать важные решения — другими словами, несет «вторичную психологическую выгоду».

М., безусловно, относится к разряду интравертированных личностей, строящих свои отношения с окружающим обществом исходя из собственной внутренней сконструированной, идеальной с ее точки зрения, модели поведения. Из основных психологических функций, которые доминируют у того или иного типа личности, а именно мышления, интуиции, чувства или ощущений, у нашей пациентки определяющей выступает функция ощущений, которая и лежит в основе ее интравертированной идеальной модели поведения в социуме. Можно полагать, что сформированная на этих основах внутренняя установка есть установка недоверия ко всему и всем, что делает возможным отклонение в неблагоприятном направлении внутреннего комплекса ощущений. Последний представляет для пациентки внутренний измеритель психологической шкалы, охватывающей все оттенки от очень комфортного состояния до абсолютно непереносимого.

Чем же определяется так называемая жизненная зона комфорта, какими факторами — генетическими или средовыми, психологическими или

нервно-вегетативными, культурно-образовательными или семейно-племенными, религиозными или космогоническими? Перечень этих факторов можно продолжить. Вся сложность в том, что именно врач, в том числе интернист, должен отвечать на эти вопросы применительно к тем клиническим наблюдениям, которые вызывают у него внутреннее напряжение.

В данном случае мы сталкиваемся в полной мере с моделью болезненного поведения, заключающейся в стремлении получить консультацию врача по поводу любых незначительных симптомов, которые большинство людей не сочли бы достойными внимания, убеждению в наличии серьезного заболевания, даже если результаты всех проведенных исследований находятся в пределах нормы.

В своей крайней степени выраженности болезненное поведение может доходить до градаций, которые уже находятся в сфере психиатрических диагнозов, таких как соматоформное или ипохондрическое расстройство.

Соматоформное расстройство характеризуется невозможностью обнаружить соматическое заболевание в сочетании с неустанными поисками причин его возникновения и средств для лечения, принятием стиля жизни, в котором человек избегает роли здорового и вовлекает в эту «игру» всех членов семьи. Существует множество причин, по которым болезненное поведение принимает крайнюю форму выраженности, но суть их сводится к тому, что пациент не справляется с возложенными на него социальными обязательствами.

К сожалению, существует значительная проблема в лечении таких больных — им показано наблюдение у гастроэнтеролога и психиатра. Однако, согласно данным, полученным в нашей клинике, из всех больных, направленных на консультацию к психиатру, соглашается на это только 38% пациентов. Таким образом, 62% больных (в том числе и наша пациентка), которым показана консультация психиатра, отрицают наличие каких-либо психологических проблем и необходимость приема психотропных препаратов и предпочитают лечиться только у гастроэнтеролога [2], что значительно ухудшает прогноз.

Список литературы

1. Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Частота и характер «внекишечных» жалоб у больных с синдромом раздраженного кишечника // Материалы 7-й Российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 5 (прил. 15). — С. 57.
2. Юрманова Е.Н. Отдаленные результаты лечения и прогноз пациентов с синдромом раздраженного кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007.
3. 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, N 3. — P. 304–310.
4. Kelly C.P. Managing Non-Responsive Celiac Disease: AGA Spring Postgraduate Course, 2010.
5. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.
6. Maxton D.G., Morris J., Whorwell P.J. More accurate diagnosis of irritable bowel syndrome by the use of «non-colonic» symptomatology // Gut. — 1991. — N 32. — P. 784–786.
7. Woolf C.J., Salter M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain // Science. — 2000. — Vol. 288. — P. 1765–1769.

УДК 616.34-085.874

Диета при болезнях кишечника: традиционные основы и новые открытия

Ю.О. Шульпекова

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

Diet at intestinal diseases: traditional bases and new discoverings

Yu.O. Shulpekova

Цель обзора. Осветить основные принципы лечебного питания при заболеваниях кишечника, а также охарактеризовать перспективы его совершенствования за счет включения специальных компонентов, снижающих кишечную проницаемость.

Основные положения. В современной медицине лечебное питание не потеряло своего значения. В последние годы существенные прогрессивные изменения претерпела диета при сахарном диабете, язвенной болезни, печеночной недостаточности. Принципы лечебного питания при заболеваниях кишечника в целом остаются прежними и основываются на стремлении к механическому и химическому щажению в период обострения с постепенным переходом к общей диете по мере регрессии симптомов. Спорный характер носят вопросы о необходимости полного исключения употребления лактозы и исключения употребления глютена при «неглютеновых» поражениях кишечника.

Показано, что некоторые компоненты пищи, в частности глутамин, омега-3-ненасыщенные жирные кислоты, цинк, селен, куркумин, кверцетин, в существенной степени способствуют восстановлению целостности слизистой оболочки и снижению кишечной проницаемости. В настоящее время эти компоненты обязательно включаются в состав смесей для энтерального питания. Идет разработка пищевых добавок и лекарственных препаратов на их основе. Большой интерес вызывает возможность применения пре- и пробиотиков для стимуляции

The aim of review. To present the basic concept of dietetic therapy at bowel diseases, as well as the prospects of its improvement by addition of the specific components decreasing intestinal permeability.

Original positions. In modern medicine dietetic therapy is still of value. In the last years essential progress was achieved for diet at diabetes mellitus, peptic ulcer and liver failure. Principles of dietetic therapy at bowel diseases as a whole remain unchanged and are based on the concept of mechanical and chemical sparing during relapse with gradual transition to general diet along with symptom regression. Issues on necessity of complete avoidance of lactose and gluten at «non-gluten» diseases of intestine are still disputable.

It was demonstrated, that some components of food, in particular glutamine, omega-3-non-saturated fatty acids, zinc, selenium, curcumine, meletin, in an essential degree promote restoration of mucosal integrity and decrease intestinal permeability. Now these substances became obligatory components of enteric feeding mixtures. Development of alimentary additives and drugs on their basis is going on. Application of pre- and probiotics for stimulation of regeneration and development of functional nutrition products on their basis invokes major interest.

Conclusion. Investigations of methods to reveal those components of food which can have the concealed damaging effect or, on the contrary, to sustain integrity of a mucosa, is still in the progress as well as development of the drugs, food additives and functional nutrition components, which can be applied as addition

Шульпекова Юлия Олеговна – кандидат медицинских наук.

Контактная информация для переписки: Juliash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

процесса регенерации и создания на их основе продуктов функционального питания.

Заключение. Продолжаются исследования способов выявления тех компонентов пищи, которые могут обладать скрытым повреждающим действием либо, наоборот, поддерживать целостность слизистой оболочки, а также лекарственных препаратов, пищевых добавок и препаратов функционального питания, которые могут применяться как дополнение к традиционной диете и способствовать снижению кишечной проницаемости.

Ключевые слова: заболевания кишечника, лечебное питание, аглютиновая диета, глутамин.

to traditional diet and promote decrease of intestinal permeability.

Key words: bowel diseases, dietetic therapy, gluten-free diet, glutamine.

Диета (от греч. *δίαιτα* — образ жизни, режим питания) — специально разработанный режим питания в отношении количества, свойств, кулинарной обработки и интервалов в приеме пищи; диетология — наука о лечебном питании.

Еще врачи древности уделяли большое внимание лечебному питанию. Гиппократ (V век до н.э.) в своем трактате «О диете» указывал, что пищевой рацион следует подбирать индивидуально: «нужно также сообразоваться и с привычкой каждого, и с временем года, и с местностью, и с возрастом». Основоположник диетологии как науки древнегреческий врач и философ Асклепиад (ок. 124—129 г. — 40 г. до н.э.) был убежден, что любые болезни можно вылечить путем восстановления «телесной гармонии», в том числе с помощью правильного питания.

И сегодня лечебное питание не теряет своего значения и занимает одно из важнейших мест среди врачебных рекомендаций.

Изменения в характере питания в основном приносят значительное облегчение больному и помогают контролировать лечение даже при отсутствии медикаментозной терапии. В одних случаях эффект диеты становится виден быстро и отчетливо — как, например, при лечении демпинг-синдрома, в других, в том числе при глютеновой энтеропатии, он проявляется лишь спустя месяцы и годы, однако только диета позволяет достичь ремиссии и снизить риск смертельно опасных осложнений. Когда отсутствует явная временная связь между нарушением диеты и появлением клинических симптомов, особенно велика вероятность нарушения предписанного режима питания. Врач обязан предусмотреть это и донести значение диеты до пациента.

Время от времени некоторые диетические предписания подвергаются критическому пересмотру, что связано с прогрессом биохимии и накоплением клинических наблюдений. В особенности это касается возможности расширения диеты, поскольку обеспечивает поступление в организм разнооб-

разных элементов и улучшает приверженность пациентов к лечебному питанию — оно не угнетает своей скудостью и однообразием. Другая важная задача — максимально соблюдать оптимальный баланс в содержании белков, жиров и углеводов. В разных ситуациях этого удастся достичь благодаря подбору более «подходящего» типа пептидов, триглицеридов и углеводов. В последние годы прогрессивные изменения претерпела диета для больных сахарным диабетом, расширился рацион при язвенной болезни, пересмотрены рекомендации в отношении пациентов с печеночной недостаточностью [6, 8, 34].

Общие принципы диеты при заболеваниях кишечника. Диета играет важную роль в устранении симптомов и патогенетическом лечении болезней кишечника. Подчас пациенты недостаточно четко осознают связь между появлением кишечных симптомов и своими пищевыми пристрастиями. Возможно, это связано с отсроченным по времени возникновением симптомов после приема пищи по сравнению, например, с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Основная цель назначения диеты при заболеваниях кишечника — удовлетворить физиологическую потребность в пищевых веществах в условиях нарушенного пищеварения, устранить вредное влияние некоторых компонентов пищи, поддерживать процесс восстановления слизистой оболочки. Пищевой рацион должен быть максимально полноценным по составу и калорийности за исключением случаев, когда кишечные функции резко нарушены.

Заболеваниям кишечника часто сопутствуют нарушения функции желудка, желчных путей и поджелудочной железы, что, в частности, обусловлено изменением баланса желудочно-кишечных гормонов и нервной регуляции. Может наблюдаться как увеличенная, так и ослабленная секреторная реакция на различные раздражители. Однако даже при ослабленной реакции желательнее стремиться к созданию условий функционального покоя, так как стимулирующие воздействия

могут способствовать дальнейшему истощению секреторного аппарата. Поэтому не рекомендуется употребление жареной пищи (содержащей альдегиды и акролеины) и продуктов, богатых эфирными маслами (репа, редька, лук, чеснок, редис, грибы, белокочанная капуста).

Давая рекомендации по правильному питанию, важно учитывать, как те или иные продукты влияют на перистальтику кишечника.

Усиливают перистальтику сахаристые вещества и поваренная соль (особенно, в большой концентрации), органические кислоты, углекислота, жиры (отчасти за счет стимуляции выброса желчных кислот), холодные блюда (с температурой ниже 16–17 °С), растительная клетчатка, соединительная ткань. Двигательную активность кишечника стимулируют:

– хлеб из муки грубого помола, отруби, бобовые, орехи, грибы, сухофрукты, перловая, ячневая, гречневая, овсяная крупы, пшено, многие сырые овощи и фрукты, мясо с высоким содержанием соединительной ткани в виде фасций, сухожилий, кожи. При употреблении подобных продуктов увеличивается объем кишечного содержимого за счет балластных веществ и происходит стимуляция механорецепторов;

– кислые плоды и их соки (слива и пр.), маринованные и квашенные овощи, кисломолочные напитки с повышенной кислотностью (выше 90–100° по Тернеру), газированные напитки, квас, морс, пиво, кумыс, кефир, черный хлеб. Эти продукты стимулируют хеморецепторы кишечной стенки благодаря содержанию растительных гликозидов, органических кислот, углекислого газа;

– продукты, содержащие сахара или поваренную соль в высокой концентрации – сахар, варенье, сиропы (в особенности приготовленные из кислых ягод и фруктов – крыжовника, смородины, клюквы), мед, соленая рыба, соленые овощи, копчености, закусочные консервы и др. Эти продукты привлекают воду в просвет кишечника, а также стимулируют хеморецепторы;

– богатые жирами продукты, применяемые в свободном виде (не в блюдах), натошак или в достаточно большом количестве (сметана и сливки – в количестве 100 г и более, растительные масла, яичные желтки и т. д.). Эти продукты усиливают высвобождение желудочно-кишечных гормонов (в частности, холецистокинина) и выброс желчи;

– холодные блюда (имеющие температуру менее 15–17 °С), особенно при употреблении натошак (мороженое, напитки, свекольник, окрошка, холодные заливные блюда и др.). Они рефлекторно стимулируют перистальтику за счет температурного воздействия на желудок.

В число *продуктов и блюд, замедляющих перистальтику кишечника*, входят:

• содержащие вяжущие вещества (танин и др.)
– отвары и кисели из черники, черемухи, айвы,

груш, кизила, крепкий чай, особенно зеленый, какао на воде, кагор;

• блюда вязкой консистенции, не вызывающие химического и механического раздражения желудочно-кишечного тракта, – слизистые супы, протертые каши, кисели;

• напитки и блюда в теплом и горячем виде (оказывают спазмолитический эффект).

К *продуктам и блюдам относительно нейтрального действия на перистальтику* относят: блюда из рубленого нежирного мяса, освобожденного от фасций и сухожилий и приготовленного путем варки или на пару; отварную нежирную рыбу без кожи; манную и рисовую каши; хлеб из пшеничной муки высших сортов вчерашней выпечки или подсушенный; свежеприготовленный («осажденный») маложирный и некислый творог, ацидофильное молоко с низкой кислотностью, а также овощи и фрукты, прошедшие термическую обработку и употребляемые в протертом виде.

Для заболеваний кишечника характерна склонность к бродильным и гнилостным процессам, при активизации которых боль и диарея усиливаются. Однако во избежание неполноценности рациона не следует резко ограничивать употребление углеводов и белков. При преобладании бродильных процессов ограничивают употребление овощей, фруктов, злаков, в особенности богатых клетчаткой, а «разрешенные» растительные продукты (например, кабачки, морковь, цветная капуста) подвергаются термической обработке и пропитанию. При склонности к гнилостным процессам следует тщательно удалять соединительную ткань из мяса, рыбы и птицы. Яичный белок, богатый серой, может служить источником образования сероводорода, обладающего выраженным раздражающим действием, усиливающим боль и диарею. В период обострения болезни необходимо оценивать индивидуальную переносимость яичного белка.

Молоко для человека – немаловажный источник легкоусвояемого белка, жира, кальция и фосфора. В конце 1990 – начале 2000-х годов переживала своеобразный «бум» идея о высокой распространенности энтеропатии вследствие лактазной недостаточности у взрослых, практически здоровых лиц. Действительно, у большинства взрослых людей отмечается генетически «запрограммированное» снижение активности лактазы в тонкой кишке – «первичная лактазная недостаточность». Но так ли часто генетически детерминированное снижение активности лактазы вызывает проявления энтеропатии? В литературе приводятся факты, что пациенты с недостаточностью лактазы удовлетворительно переносят употребление 12 г молочного сахара. Попадание неусвоенной лактозы в просвет толстой кишки не обязательно сопровождается появлением симптомов – вздутия, боли, диареи [31]. Некоторые исследователи

указывают, что следует взвешенно относиться к рекомендации по строгому исключению молочных продуктов из рациона, ведь лактоза как пребиотик эффективно поддерживает популяцию бифидум-бактерий [43].

В острой фазе заболеваний тонкой кишки целесообразно исключение (или сведение к минимуму) молока и продуктов, содержащих молоко. Лактоза может содержаться в продуктах, которые на первый взгляд не «вызывают подозрения», — в конфетах, маргарине, лекарствах, мясных изделиях, смесях для выпечки блинов и печенья, соусах, супах, сухих завтраках, сухом картофельном пюре, тортах и пирожных, хлебобулочных изделиях. Если по тем или иным причинам полностью исключить молочные продукты нельзя, возможно назначение специальных препаратов, содержащих лактазу (бета-глюкозидазу) в виде таблеток или растворов.

Для удовлетворения потребности организма в кальции в отсутствие потребления молока рекомендуются зеленые овощи, рыба, орехи.

В период ремиссии многие пациенты удовлетворительно переносят молоко в количестве ≈200 мл в сутки, разделенных на несколько приемов, лучше — в сочетании с овощами и крупами.

Режим питания. В острой фазе заболеваний кишечника целесообразно назначать дробный режим: прием пищи от 5 до 8 раз в день небольшими порциями — для уменьшения одномоментной функциональной нагрузки на органы пищеварения [1–3].

В последние десятилетия все большее распространение получают функциональные продукты питания — обладающие приятным вкусом, улучшающие определенные показатели здоровья человека и предназначенные для ежедневного или частого употребления. «Первооткрыватели» таких продуктов японские ученые разрабатывали их как альтернативу медикаментозной терапии и обозначили термином Food for Specific Health Use (FOSHU).

К функциональным продуктам питания предъявляются серьезные требования по эффективности и безопасности, подтвержденные клиническими испытаниями. В эту категорию в первую очередь следует отнести продукты с добавлением пробиотических бактерий. В лечении запоров эффективность и безопасность показали пробиотические кисломолочные продукты серии Activia (компания «Danone»), которые помимо заквасочных культур содержат пробиотические бактерии *Bifidobacterium animalis (lactis)* DN-173 010 (коммерческое название штамма — *ActiRegularis*). В ходе клинических исследований было доказано, что бифидумбактерии этого штамма устойчивы к действию кислотного и желчного барьеров [14, 21, 35, 36] и оказывают умеренное послабляющее действие благодаря повышению двигательной активности толстой кишки [23, 29, 40, 44].

Аглутеновая диета. Абсолютное показание для ее назначения — глютенная энтеропатия (целиакия). Аглутеновая диета позволяет добиться клинической, гистологической и серологической ремиссии заболевания, регрессии внекишечных проявлений и предотвратить возникновение опасных осложнений, связанных с нарушением трофологического статуса, развитием злокачественных новообразований и рефрактерных форм целиакии [13, 26]. Данная диета подразумевает полное исключение всех изделий из пшеницы, ржи, ячменя, овса. Именно находящаяся в этих злаках клейковина содержит последовательность аминокислот, которая может вызвать сенсибилизацию лимфоцитов к фрагментам глиадина. Надо знать, что «скрытый» глютен может обнаруживаться во множестве продуктов, таких как мясные и колбасные изделия, сыр, йогурты, соусы, супы, пиво, растворимый кофе, «вегетарианское мясо», а также в зубной пасте, губной помаде. При выборе продуктов следует обращать внимание на маркировку «Не содержит глютена».

Взамен продуктов из перечисленных злаков разрешаются хлебобулочные изделия из пшеничного крахмала и соевой муки, блюда из риса, гречневой и кукурузной крупы. Употребление кисломолочных продуктов допускается исходя из переносимости; молоко и сливки — в небольшом количестве при отсутствии диареи.

При симптомах мальабсорбции диета подразумевает повышенное содержание белка и солей кальция. Если целиакия протекает манифестно, важно соблюдать принцип механического и химического щажения желудочно-кишечного тракта, исключать продукты, усиливающие бродильные и гнилостные процессы, а также секретогены. В зависимости от клинической картины пища дается в протертом виде либо без специального измельчения. Температура холодных блюд — не менее 15 °C [1].

Особенности питания при синдроме раздраженного кишечника (СРК). Необходимо оговориться, что для исключения ошибки в диагнозе при СРК с диареей следует исключить глютенную энтеропатию, выраженную лактазную недостаточность, пищевую аллергию. Как правило, при СРК не требуется жестких пищевых ограничений, а исключение некоторых продуктов и запрет на прием пищи в ночное время нередко дают хороший клинический эффект [2–5].

При СРК с запорами рацион строится по типу диеты № 3. Его обогащают продуктами, содержащими естественные прокинетики — труднопереваримые пищевые волокна, растительные гликозиды и флавоноиды, органические кислоты (перловая, пшенная, гречневая крупа, разнообразные овощи и фрукты, свежие кисломолочные продукты) [2–5, 9]. Важные составляющие рациона — свекла, морковь, тыква, чернослив, овощные и фрукто-

вые соки. При хорошей переносимости показано употребление меда, варенья, сладких соков и компотов, закусок и приправ, яиц, растительного и сливочного масла, газированной воды в холодном виде. Нежелательно употребление кофе, крепкого чая, какао, шоколада, киселей, слизистых супов, протертых каш, сдобного теста. Ограничиваются блюда в горячем виде. При проктогенном варианте запора и запоре с сильной болью в животе овощи и мясо дают в отварном и протертом виде. В случае выраженного метеоризма ограничивают употребление капусты, картофеля, бобовых, винограда и изюма, ржаного хлеба, сладостей и цельного молока. Эффективность при СРК с запором продемонстрировали продукты Activia, содержащие штамм *Bifidobacterium ActiRegularis* [11, 23].

При СРК с диареей рацион строится по типу диеты № 4: дробное питание небольшими порциями, ограничение употребления поваренной соли, сахара и сахаристых веществ, жиров. Рекомендуются крепкий горячий чай, кофе, какао на воде, отвар из черники, белые сухари, сухое печенье, рисовый или овсяный отвар. Хорошее антидиарейное действие могут оказывать яблоки и другие фрукты и овощи, богатые пектинами. Сахарозаменители (цикламат, сахарин) могут отрицательно влиять на течение СРК, так как обладают осмотическим эффектом. Исключаются или ограничиваются пряности, приправы, сырые овощи и фрукты, черный хлеб, молоко и свежие кисломолочные продукты, холодные напитки и блюда, изделия из сдобного теста.

Особенности питания при тяжелом течении энтерита. При резко выраженном обострении и профузной диарее рекомендуются 1–2 так называемых «голодных» дня [7]. Отсутствие пищевой стимуляции способствует уменьшению диареи и создает функциональный покой кишечника. В «голодные» дни следует принимать около 1,5–2 л жидкости в сутки – крепкий, теплый, не очень сладкий чай с лимоном (5–6 раз по полстакана с 1–2 сухариками), разведенный кипяченой водой сок черной смородины, черники, отвар шиповника.

Временное голодание и декомпрессия кишечника показаны при наличии его псевдообструкции.

При обширном поражении тонкой кишки в период резкого обострения можно рекомендовать энтеральные элементарные сбалансированные монодиеты, содержащие гидролизированный белок, жиры, углеводы с исключением лактозы, глютенa и клетчатки (энпиты). В смесях для энтерального питания предусмотрено оптимальное содержание ненасыщенных жирных кислот, микроэлементов, витаминов, глутаминa. Средства для энтерального питания обогащены среднецепочечными триглицеридами, для переваривания и всасывания которых не требуется участие липазы и желчи, они

транспортируются в порталный кровоток обходя лимфатическую систему и окисляются без участия карнитина [49]. В отличие от длинноцепочечных триглицеридов они не связывают кальций.

В дальнейшем по мере улучшения состояния больного переходят к диете № 4, а затем № 4б, 4в.

В случае значительного истощения больных и упорно сохраняющейся диареей показан перевод на частичное или полное парентеральное питание. Назначается оно также при ведении пациентов с кишечными свищами, обструкцией кишечника, при синдроме короткого кишечника (в раннем послеоперационном периоде или при упорной диарее), при подготовке к операции больных с выраженной трофологической недостаточностью. Тем не менее по возможности более ранний переход на прием пищи через рот имеет принципиально важное значение для поддержания регенерации кишечного эпителия – полисахариды пищи служат источником образования короткоцепочечных жирных кислот, осуществляющих трофику клеток слизистой оболочки.

При симптомах мальабсорбции необходимо своевременно оценить тяжесть трофологической недостаточности. Развитие признаков белково-энергетической недостаточности требует увеличения калорийности рациона и повышения суточного потребления белка до 1,3–2 г/кг массы тела, возможна комбинация с парентеральным питанием.

У больных с признаками мальабсорбции нужно обратить особое внимание на высокую вероятность сопутствующего дефицита калия, магния, железа, микроэлементов и витаминов.

Для коррекции дефицита железа, помимо употребления в пищу его основного источника – мяса, как правило, приходится прибегать к назначению препаратов железа. То же относится и к коррекции гиповитаминоза и дефицита микроэлементов.

Нормализация обмена калия при диарее основывается главным образом на уменьшении его потери с каловыми массами. К сожалению, многие насыщенные калием продукты содержат большое количество грубой растительной клетчатки и плохо переносятся пациентами. Наиболее богаты калием какао, миндаль, горох, изюм и виноград, арахис, абрикосы, персики, черная смородина, картофель «в мундире», цветная и брюссельская капуста, мясо, рыба.

Весьма важно также поддержание гомеостаза натрия и магния, предотвращение вторичного гиперальдостеронизма. Для уменьшения потери магния с калом следует избегать избыточного содержания жира в пище. При недостаточной компенсации гипомагниемии добавляют 1-альфа-гидроксистероидкальциферол в постепенно увеличивающейся дозе (0,25–9,0 мкг в день).

При диарее возрастает всасывание оксалатов из толстой кишки, увеличивается риск формирова-

ния мочевых камней и развития нефрокальциноза. Для профилактики уролитиаза следует исключить продукты, богатые оксалатами (шпинат, щавель и др.) и обогащать рацион кальцием, триглицеридами со средней длиной цепи (содержатся в составе пальмового и кокосового масел и энпитов на их основе).

Специальные меры для снижения проницаемости кишечного барьера. Повышение проницаемости кишечного барьера, обусловленное повреждением плотных контактов между эпителиоцитами, показано при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта — болезни Крона, глютен-чувствительной энтеропатии, НПВП-ассоциированной энтеропатии и даже при функциональном расстройстве — синдроме раздраженного кишечника [47, 48]. К механизмам, вызывающим дезорганизацию компонентов цитоскелета, составляющих плотные межэпителиальные контакты, относятся воздействие провоспалительных цитокинов и оксида азота, окислительный стресс, дефицит АТФ [18].

Для обозначения комплекса клинических признаков и осложнений, развивающихся вследствие высокой проницаемости кишечного барьера, в англоязычной литературе с конца 1980-х годов широко употребляется термин «leaky gut syndrome» [22]. Его наиболее значимые проявления включают выраженную потерю белка, повреждение печени под действием липополисахарида, транслокацию микробов и развитие септических осложнений.

В ходе экспериментов по изучению влияния *глутена* (глиадина) на кишечную стенку было установлено, что даже в здоровом, гистологически не измененном, кишечнике, хроническое воздействие глутена может приводить к повышенному высвобождению зонулина (белка, нарушающего выработку клаудина и окклюдина, составляющих плотные контакты между эпителиоцитами). В этих условиях регистрируется преходящее повышение проницаемости кишечного барьера, хотя не столь выраженное, как при целиакии [20]. Можно предположить, что даже у практически здоровых лиц в условиях физиологических изменений иммунитета (при гормональных перестройках, хирургических вмешательствах, сильных стрессах) и изменений состава пристеночной микрофлоры реализуется патогенное действие глутена. Возможно, при этом происходит манифестация целиакии, воспалительных заболеваний кишечника или послеинфекционного СРК.

Другие авторы подтверждают самостоятельную способность глутена повышать проницаемость межклеточных контактов [27].

Вклад глутена в патогенез различных заболеваний кишечника до конца не изучен и соответственно вопрос о необходимости соблюдения аглютенной диеты остается открытым. Однако глютен,

наряду с лактозой, как правило, исключают из состава средств для энтерального питания [28].

Главным критерием, по которому принято сегодня судить о патогенном действии глутена, служит обнаружение специфических для целиакии антител. Но для повышения проницаемости кишечного барьера не обязательно развитие иммунологического ответа на глютен.

Кроме того, повреждение межклеточных контактов возможно при употреблении в пищу больших количеств жиров, лактозы, алкоголя, кофеина, паприки, кайенского перца, рафинированных углеводов, некоторых консервантов, а также при лечении антибиотиками, НПВП, кортикостероидами, применении оральных контрацептивов. Повышение кишечной проницаемости отмечается после интенсивных физических нагрузок и по мере старения.

Восстановлению целостности плотных межэпителиальных контактов способствуют аглютенная диета, омега-3,6-ненасыщенные жирные кислоты (содержащиеся в рыбе, рыбьем жире, брокколи, зеленых овощах, семенах льна и тыквы, батате, растительных маслах), бутират (короткоцепочечная жирная кислота, вырабатываемая микробами толстой кишки из растительной клетчатки), эссенциальная аминокислота глутамин, употребление черного перца, мускатного ореха, куркумы. Для регенерации эпителия толстой кишки важно присутствие в составе пищи полисахаридов и умеренного количества длинноцепочечных триглицеридов.

Глутамин — важный и наиболее предпочтительный энергетический субстрат для эпителия кишечника, особенно энтероцитов, действующий совместно с лейцином и аргинином [38]. Помимо этого, глутамин обладает антиоксидантными свойствами [41]. Обнаружено, что парентеральное введение глутамина не оказывает ожидаемого влияния на восстановление целостности кишечного барьера [24]. При энтеральном введении (обычно в составе энпитов) эта аминокислота снижает кишечную проницаемость, что выражается, в частности, в уменьшении частоты инфекционных осложнений у пациентов в критическом состоянии и после хирургических вмешательств [19, 37]. Назначение глутамина при воспалительных заболеваниях кишечника приводит к снижению выраженности симптомов [17].

Замечательные лечебные свойства присущи *куркумину* — основному компоненту известной пищевой приправы куркумы, который обладает достаточно выраженной противовоспалительной, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью [10, 12]. Эффект куркумина продемонстрирован в экспериментах [15, 32]. Но внедрение его в клиническую практику «теоретически ограничено» тем, что пока весьма трудно определить дозу этого вещества, которая оказалась бы эффективной и безвредной.

Для нормальной регенерации эпителия кишечника важно нормальное поступление *витаминов А, В₅ (пантотеновой кислоты), фолиевой кислоты, цинка, селена*. Цинк и селен проявляют себя как антиоксиданты, а также являются катализаторами важных биохимических процессов в эпителии кишечника и клетках иммунной системы [23, 33]. Природные источники цинка — тыква, печень, черника, репчатый лук, овсяная крупа.

Многообещающим является применение *кверцетина* — антиоксиданта семейства флавоноидов. Данное вещество содержится в плодах и овощах красного цвета. Кверцетин как лекарственный препарат при болезнях кишечника проходит фазу изучения.

Пребиотики и пробиотики. В модели на мышах при диабетической энтеропатии пребиотики — полисахариды способствовали снижению кишечной проницаемости и секреции провоспалительных цитокинов в печени [16]. В клинических исследованиях показано благоприятное влияние

пробиотиков на течение атопического дерматита, связанное с уменьшением кишечной проницаемости [42, 46]. Микроорганизмы *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus acidophilus*, а также *Escherichia coli Nissle 1917* препятствовали нарушению целостности кишечного барьера [39, 45].

Не останавливается разработка пищевых добавок и функциональных продуктов питания для профилактики и лечения заболеваний кишечника на основе описанных выше веществ и пробиотиков [30].

Таким образом, диетология продолжает развиваться и расширять способы воздействия на организм как можно более естественным и безболезненным для пациента путем, следуя наблюдениям Гиппократа: «При скудной диете больные допускают погрешности в ней и через это еще более получают вреда, ибо всякая ошибка, допускаемая в этом случае, делается гораздо более тяжелой при диете скудной, чем при более питательной».

Список литературы

1. *Беюл Е.А., Будаговская В.Н., Высоцкий В.Г.* и др. Справочник по диетологии / Под ред. *М.А. Самсонова, А.А. Покровского*. — М.: Медицина, 1992.
2. Гастроэнтерология: Национальное руководство / Под ред. *В.Т. Ивашкина, Т.Л. Латиной*. — М.: Гэотар-Медиа, 2008.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Практическое руководство (Рациональная фармакотерапия) / Под ред. *В.Т. Ивашкина, Т.Л. Латиной*. — Т. 4. — М.: Литтерра, 2003.
4. Синдром раздраженного кишечника / Под ред. *И.В. Маева*. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2004.
5. URL: <http://www.bankreceptov.ru/diet/diet-0023.shtml> (2 мая 2011 г.).
6. URL: <http://www.mayoclinic.org> (2 мая 2011 г.).
7. URL: <http://www.medkrug.ru> (2 мая 2011 г.).
8. URL: <http://www.professional.diabetes.org> (2 мая 2011 г.).
9. *Шифрин О.С.* Лактулоза в лечении функциональных запоров // Рус. мед. журнал. — 2010. — № 13. — С. 834–837.
10. *Aggarwal B.B., Sung B.* Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets // Trends Pharmacol. Sci. — 2009. — Vol. 30. — P. 85–94.
11. *Agrawal A., Houghton L.A., Morris J.* et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis DN-173-010* on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29, N 1. — P. 104–114.
12. *Ak T., Gulcin I.* Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin // Chem. Biol. Interact. — 2008. — Vol. 174. — P. 27–37.
13. *Al-Toma A., Verbeek W.H., Mulder C.J.* Update on the management of refractory coeliac disease // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2007. — Vol. 16, N 1. — P. 57–63.
14. *Berrada N.* et al. *Bifidobacterium* from fermented milks: Survival during gastric transit // J. Dairy Sci. — 1991. — Vol. 74. — P. 409–413.
15. *Camacho-Barquero L., Villegas I., Sanchez-Calvo J.M.* et al. Curcumin, a Curcuma longa constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis // Int. Immunopharmacol. — 2007. — Vol. 7. — P. 333–342.
16. *Canli P.D., Delzenne N.M.* Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota // Curr Opin Pharmacol. — 2009. — Vol. 9. — P. 737–743.
17. *Coëffier M., Marion-Letellier R., Déchelotte P.* Potential for amino acids supplementation during inflammatory bowel diseases // Inflamm. Bowel Dis. — 2010. — Vol. 16. — P. 518–524.
18. *DeMeo M.T., Mutlu E.A., Keshavarzian A., Tobin M.C.* Intestinal permeation and gastrointestinal disease // J. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 34, N 4. — P. 385–396.
19. *De-Souza D.A., Greene L.J.* Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine // Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 33. — P. 1125–1135.
20. *Drago S., El Asmar R., Di Pierro M.* et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines // Scand. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 41, N 4. — P. 408–419.
21. *Duez H.* et al. A colony — Immunoblotting method for quantitative detection of a *Bifidobacterium animalis* probiotic strain in human faeces // J. Appl. Microbiol. — 2000. — Vol. 88. — P. 1019–1027.
22. *Fink M.P.* Leaky gut hypothesis: a historical perspective // Crit. Care Med. — 1990. — Vol. 18, N 5. — P. 579–580.
23. *Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P.* et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis DN-173 010* on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26, N 3. — P. 475–486.
24. *Hulsewe K.W., van Acker B.A., Hameeteman W.* et al. Does glutamine-enriched parenteral nutrition really affect intestinal morphology and gut permeability? // Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 23. — P. 1217–1225.
25. *Jacob R.A., Burri B.J.* Oxidative damage and defense // Am. J. Clin. Nutr. — 1996. — Vol. 63, N 6. — P. 985–990.
26. *Klapproth M.A., Katz J.* Celiac Sprue. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/171805-overview> (2 мая 2011 г.).

27. Lammers K.M., Lu R., Brownley J. et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3 // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135, N 1. – P. 194–204.
28. Lochs H., Pichard C., Allison S.P. Evidence supports nutritional support // Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 25. – P. 177–179.
29. Meance S. et al. Recent advance in the use of functional foods: Effect of the commercial fermented milk with *Bifidobacterium animalis strain DN-173 010* and yogurt strains on gut transit time in the elderly // Microb. Ecology Health Dis. – 2003. – Vol. 15. – P. 15–22.
30. Menüngen R., Bruewer M. Effect of probiotics on intestinal barrier function // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2009. – Vol. 1165. – P. 183–189.
31. Montalto M., Gallo A. Sufficient evidence that 12 g of lactose is tolerated by most adults with lactose malabsorption and intolerance but insufficient evidence on the effectiveness of therapeutical strategies tested so far // Evid. Based Med. – 2010. – Vol. 15, N 6. – P. 172–173.
32. Nones K., Dommels Y.E., Martell S. et al. The effects of dietary curcumin and rutin on colonic inflammation and gene expression in multidrug resistance gene-deficient (*mdr1a*^{-/-}) mice, a model of inflammatory bowel diseases // Br. J. Nutr. – 2009. – Vol. 101. – P. 169–181.
33. Peuhkuri K., Vapaatalo H., Korpela R. Even low-grade inflammation impacts on small intestinal function // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, N 9. – P. 1057–1062.
34. Plauth M., Merli M., Kondrup J. et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation // Clin. Nutr. – 1997. – Vol. 16. – P. 43.
35. Pochart P. et al. Isolement des bifidobacteries dans les selles apres ingestion prolongee de lait bifidus // Med. Mal. Infect. – 1990. – Vol. 20. – P. 75–78.
36. Pochart P. et al. Survival of *Bifidobacteria* ingested via fermented milk during their passage through the human small intestine: an *in vivo* study using intestinal perfusion // Am. J. Clin. Nutr. – 1992. – Vol. 55. – P. 78–80.
37. Quan Z.F., Yang C., Li N., Li J.S. Effect of glutamine on change in early postoperative intestinal permeability and its relation to systemic inflammatory response // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10. – P. 1992–1994.
38. Rapin J.R., Wiernsperger N. Possible links between intestinal permeability and food processing: A potential therapeutic niche for glutamine // Clinics (Sao Paulo). – 2010. – Vol. 65, N 6. – P. 635–643.
39. Resta-Lenert S.C., Barrett K.E. Modulation of intestinal barrier properties by probiotics: role in reversing colitis // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2009. – Vol. 1165. – P. 175–182.
40. Rochet V., Rigottier-Gois L., Ledaire A. et al. Survival of *Bifidobacterium animalis DN-173 010* in the faecal microbiota after administration in lyophilised form or in fermented product – A randomised study in healthy adults // J. Mol. Microbiol. Biotechnol. – 2008. – Vol. 14, N 1–3. – P. 128–136.
41. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine // J. Nutr. – 2008. – Vol. 138. – P. 2025–2031.
42. Strowski M.Z., Wiedenmann B. Probiotic carbohydrates reduce intestinal permeability and inflammation in metabolic diseases // Gut. – 2009. – Vol. 58. – P. 1044–1045.
43. Szilagyi A., Shrier I., Heilpern D. et al. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora // Can. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 24, N 6. – P. 373–379.
44. Tabbers M.M., Chmielewska A., Roseboom M.G. et al. Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis DN-173 010* on constipation in childhood: a multicentre randomised controlled trial (NTRTC: 1571) // BMC Pediatr. – 2009. – Vol. 18, N 9. – P. 22.
45. Ukena S.N., Singh A., Dringenberg U. et al. Probiotic *Escherichia coli Nissle 1917* inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. PLoS One. – 2007;2:e1308.
46. Vanderhoof J.A. Probiotics in allergy management // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2008. – Vol. 47 (suppl. 2). – P. 38–40.
47. Weber C.R., Turner J.R. Inflammatory bowel disease: Is it really just another break in the wall? // Gut. – 2007. – Vol. 56, N 1. – P. 6–8.
48. Zeissig S. et al. Changes in expression and distribution of claudin 2,5, and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease // Gut. – 2007. – Vol. 56, N 1. – P. 61–72.
49. Zurier R.B., Campbell R.G., Hashim S.A. et al. Use of medium-chain triglyceride in management of patients with massive resection of the small intestine // N. Engl. J. Med. – 1966. – Vol. 274. – P. 490–493.

Информация о заседании Экспертного совета по проблеме хронических запоров

The information on the Expert board session on problem of chronic constipation

28 апреля 2011 г. под председательством президента Российской Гастроэнтерологической Ассоциации, главного гастроэнтеролога Минздрава России, академика РАМН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета по проблеме хронических запоров. В заседании приняли участие профессор О.П. Алексеева (Нижний Новгород), профессор Е.К. Баранская (Москва), профессор Е.А. Белоусова (Москва), профессор И.В. Маев (Москва), профессор О.Н. Минушкин (Москва), кандидат медицинских наук О.З. Охлобыстина (Москва), профессор А.И. Парфенов (Москва), кандидат медицинских наук Е.А. Полуэктова (Москва), кандидат медицинских наук Л.В. Прохорова (Екатеринбург), профессор В.И. Симаненков (Санкт-Петербург), профессор А.С. Трухманов (Москва), профессор И.Л. Халиф (Москва), профессор А.А. Шептулин (Москва).

Открывая заседание, **академик РАМН В.Т. Ивашкин** отметил актуальность поднятой проблемы, обусловленную, с одной стороны, широкой распространенностью хронических запоров, а с другой, целым рядом трудностей, возникающих при выяснении причин их развития, выборе адекватной тактики терапии и подчеркнул в связи с этим, что цель совещания заключается в оптимизации тактики обследования и лечения данной категории больных.

Доклад **профессора Е.К. Баранской** был посвящен эпидемиологии хронических запоров. Автор отметила сложность получения представлений об истинной распространенности запоров, поскольку далеко не все больные обращаются к врачу и самостоятельно прибегают к приему (часто бессистемному и бесконтрольному) слабительных препаратов. Тем не менее, как свидетельствуют проведенные исследования, общая распространенность запоров среди населения составляет в России 20%, причем по результатам обследования

более 2000 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет эти показатели достигают у них 59%. Хронические запоры выявляются почти у 50% беременных, их частота растет параллельно увеличению возраста пациентов. Все это дает основание отнести запоры к наиболее распространенным гастроэнтерологическим заболеваниям.

Профессор Е.А. Белоусова остановилась в своем докладе на причинах хронических запоров, которые бывают достаточно многообразными. Запоры могут возникать при нарушениях питания (например, при употреблении недостаточного количества растительных волокон лицами пожилого возраста), приеме лекарственных препаратов (антихолинергических средств, нейролептиков, антидепрессантов), при механической обструкции кишечника (рубцовые стриктуры, опухоли), его врожденных структурных изменениях (болезнь Гиршпрунга), заболеваниях аноректальной области (пролапс прямой кишки, геморрой), эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, гипотиреоз), системных заболеваниях (системная склеродермия), функциональной патологии кишечника. Установление в каждом конкретном случае заболевания, в рамках которого возникли хронические запоры, необходимо для определения тактики дальнейшего лечения пациента.

Кандидат медицинских наук Е.А. Полуэктова изложила в своем докладе особенности качества жизни больных, страдающих хроническими запорами. Применение различных специфических опросников и неспецифических шкал (в России используется только неспецифический опросник SF-36) показало, что уровень качества жизни больных существенно снижается. Последний сравним с уровнем качества жизни больных с синдромом раздраженного кишечника. У всех обследуемых, у которых определялось качество жизни, анамнез заболевания составлял около 10 лет. Таким образом, качество жизни пациентов оставалось низким

и при лечении слабительными препаратами различных групп.

Профессор А.С. Трухманов представил алгоритм диагностики при хронических запорах, который включает в себя оценку жалоб пациента (при этом наличие запоров определяется с учетом Римских критериев III), анамнестические данные, данные объективного обследования (анализ настоящего состояния, результатов поверхностной и глубокой пальпации живота, исследования аноректальной области), а также оценку дополнительных методов исследования (данных клинического и биохимического анализов крови, результатов колоноскопии, функциональных тестов). Как подчеркнул докладчик, актуальной является задача внедрения этого алгоритма в повседневную практическую деятельность гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики.

Профессор О.Н. Минушкин остановился на вопросах неудовлетворенности пациентов существующими слабительными средствами. По мнению выступавшего, эта неудовлетворенность может быть связана с несколькими причинами. *Во-первых*, с тем, что 75% больных с хроническими запорами лечатся самостоятельно, не обращаясь к врачу. *Во-вторых*, существенную роль играет неправильный выбор слабительных препаратов (без учета нарушений моторики кишечника). *В-третьих*, неудовлетворенность может быть обусловлена побочными эффектами, свойственными различным группам слабительных. Наконец, определенное значение могут иметь завышенные ожидания больного, касающиеся эффективности слабительных средств.

Профессор А.И. Парфенов коснулся проблемы выбора лекарственного препарата для лечения хронических запоров и определения оптимальной продолжительности терапии. Автор отметил сложность использования специальных методов исследования нарушений моторики кишечника, которые не получили широкой распространения в клинической практике. Поэтому лечение запоров строится эмпирически и включает в себя применение пищевых волокон, слабительных, энтерокинетиков, бифидобактерии и в случаях неэффективности консервативного лечения, наличия инертной толстой кишки — хирургическое вмешательство.

Профессор А.А. Шептулин дал детальную характеристику лекарственных средств, применяемых при лечении хронических запоров с указанием их преимуществ и недостатков. Так, слабительные препараты нередко вызывают не нормальный стул, а диарею, способны приводить к электролитным нарушениям, обладают эффектом привыкания.

Агонисты 5-HT₄-рецепторов цизаприд и тегасерод оказывают хорошее прокинетическое действие, однако в настоящее время не применяются из-за серьезных побочных реакций. Активаторы хлоридных каналов (любипростон) и синтетические аналоги гуанилатциклазы (линаклотид) находятся на стадии клинического изучения. Перспективным для лечения хронических запоров является агонист 5-HT₄-рецепторов прукалоприд. Результаты 16 двойных слепых и 7 открытых исследований (более 5000 больных) свидетельствуют о его эффективности и безопасности. В настоящее время препарат рекомендован в европейских странах для лечения хронических запоров у женщин, у которых прием слабительных средств не дает желаемых результатов.

Выступившие в дискуссии **профессора В.И. Симаненков** и **И.В. Маев** отметили важность обсуждавшихся вопросов и подчеркнули необходимость продолжения исследований, касающихся эпидемиологии хронических запоров в России и эффективности различных препаратов при их лечении, основанной на принципах доказательной медицины.

Закрывая заседание Экспертного совета, **В.Т. Ивашкин** обратил внимание на недостаточную изученность патофизиологических аспектов хронических запоров, что связано с малой привлекательностью этой проблемы для специалистов. В свою очередь, отсутствие глубоких научных исследований привело к преобладанию эмпирического подхода к выбору соответствующих лекарственных средств. Действительно актуальным является исследование эпидемиологии хронических запоров, проведение которого можно было бы запланировать на ближайший период.

Нуждается в дальнейшем совершенствовании классификация заболеваний, сопровождающихся хроническими запорами. Необходимы разработка и последующее внедрение в широкую клиническую практику алгоритма диагностики и лечения заболеваний, протекающих с хроническими запорами как ведущим клиническим симптомом. Целесообразно установить критерии неэффективности терапии слабительными средствами и выявить причины неудовлетворенности пациентов ими.

Наконец, актуальным в настоящее время является совершенствование тактики лечения рефрактерных запоров (особенно у женщин), включая определение «портрета» больных, которым в таких случаях могут быть назначены эффективные и безопасные препараты, усиливающие моторику кишечника (в частности, прукалоприд).

Правила для авторов

Наиболее желательным способом подачи статьи для рассмотрения на предмет публикации в «**Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**» является «загрузка» через сайт журнала www.gastro-j.ru. Подача статей осуществляется через раздел «Подать статью» в личном кабинете (доступен для зарегистрированных и авторизованных пользователей). Редакция «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных. Целесообразно привести ссылку на решение этического комитета, одобряющее проведение исследования.

2. Статья должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение и рационализаторское предложение представляется один экземпляр копии авторского свидетельства или 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.

7. **Обязательно указание информации о всех авторах в тексте подаваемой статьи и в поле «Авторы» в разделе «Подать статью»:**

– фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и ученое звание;

– название учреждения, в котором работает данный автор;

– контактная информация для переписки: почтовый адрес и адрес электронной почты.

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.

14. Не подлежат представлению в редакцию статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

15. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.

16. Редакция оставляет за собой право размещать фрагменты статей и резюме в массовых электронных базах данных и электронных страницах Интернета.

17. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.

Для подачи статьи необходимо зарегистрироваться или авторизоваться, если вы уже зарегистрированы, и перейти в раздел «Подать статью» в «Личном кабинете».

Если у вас возникли какие-либо вопросы, обращайтесь по адресу – admin@gastro-j.ru

Адрес редакции: 119146, Москва, а/я 31, ГАСТРО «Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии»; эл. почта editorial@gastro-j.ru