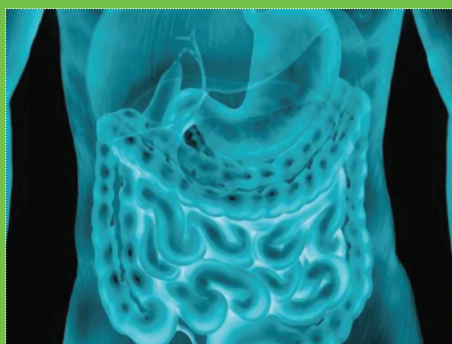


CONSILIUM MEDICUM

Том 19, №8.2, 2017

VOL. 19, N8.2, 2017

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



гастроэнтерология

Перекрест функциональных заболеваний
желудочно-кишечного тракта

Кожные проявления целиакии

Инсулинома поджелудочной железы

Дифференциальный диагноз гепатологических синдромов

Сахарный диабет после трансплантации печени

Желчнокаменная болезнь

CONSIILIUM MEDICUM
2017 г., Том 19, №8.2. Гастроэнтерология.
2017, VOL. 19, NO. 8.2. Gastroenterology

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов
Editor-in-Chief: Boris A. Filimonov, Ph.D

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 20 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hrmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2017 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»

Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса Фучика, д. 6, стр. 2, ком. 16, пом. I, эт. 3

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

С.В. Гончаренко,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая редакция

Адрес издателя:

125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, д. 3, офис 40

Адрес типографии:

107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 21

ММА «МедиаМедика»

ММА «MediaMedica»

Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

EDITORIAL BOARD

Аронов Д.М.,
профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бойцов С.А.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Sergey A. Boytsov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTIOIN and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L. Nikitina, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

Contents

Патогенетические особенности повреждения слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни Г.Н.Тарасова, Е.А.Смирнова	7	ORIGINAL RESEARCH Pathogenetic features of contamination of the esophagus mucosa in gastroesophageal reflux disease G.N.Tarasova, E.A.Smirnova	7
Висмутсодержащие препараты в лечении больных с язвенной болезнью и эрадикационных схемах с учетом рекомендаций Маастрихт V Интервью с О.Н.Минушкиным	13	VIEWPOINT Bismuth-containing drugs in the treatment of patients with peptic ulcer and eradication therapy, according to the Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection – the Maastricht V Interview with O.N.Minushkin	13
Современные подходы к лечению перекреста функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта А.А.Самсонов, Е.Г.Лобанова, О.М.Михеева, А.В.Яшина, А.Г.Аксельрод	17	REVIEW Modern approaches to the treatment of the functional gastrointestinal disorder and overlap syndrome A.A.Samsonov, E.G.Lobanova, O.M.Mikheeva, A.V.Yashina, A.G.Axelrod	17
Неинвазивные и лабораторные методы диагностики алкогольной болезни печени: литературный обзор Кузма Фади, Е.А.Кузнецова, М.Ч.Семенистая, Д.В.Глушенков, А.А.Усанова, Ч.С.Павлов	27	REVIEW Noninvasive and laboratory methods of diagnosis alcoholic liver disease: literature review Kuzma Fady, E.A.Kuznetsova, M.Ch.Semenistaya, D.V.Glushenkov, A.A.Usanova, Ch.S.Pavlov	27
Первый опыт применения ультразвукового исследования с технологией мультимодальной визуализации для диагностики инсулиномы поджелудочной железы. Клинический случай М.Ю.Юкина, Т.В.Солдатова, Е.А.Трошина, Н.С.Кузнецов, Н.В.Латкина, Л.И.Абдулова, Н.Ф.Нуралиева, А.В.Воронцов, В.П.Владимирова, Н.С.Измайлова	33	CLINICAL CASE The first experience of using ultrasound with multimodal imaging technology for the diagnosis of pancreatic insulinoma. Clinical case M.Yu.Yukina, T.V.Soldatova, E.A.Troshina, N.S.Kuznetsov, N.V.Latkina, L.I.Abdulova, N.F.Nuralieva, A.V.Vorontsov, V.P.Vladimirova, N.S.Izmaylova	33
Возможности мультитаргетной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника В.И.Симаненков, З.Р.Сундукова, О.И.Соловьева	37	REVIEW Complex therapy of irritable bowel syndrome V.I.Simanenkov, Z.R.Sundukova, O.I.Solovyeva	37
Кожные проявления целиакии: что нужно знать практикующему врачу-гастроэнтерологу? М.В.Жучков, С.Н.Котляров	45	REVIEW Skin manifestations of coeliac disease: what practicing gastroenterologist needs to know? M.V.Zhuchkov, S.N.Kotlyarov	45
Применение комбинации препаратов полиэтиленгликоля и симетикона в подготовке к рутинной диагностической и лечебной колоноскопии А.В.Пыркх, О.В.Ивинская, И.И.Широков	52	ORIGINAL RESEARCH Application of the combination of polyethyleneglycol and symeticone preparations in the preparation for the route diagnostic and medical colonoscopy A.V.Pyrkh, O.V.Ivinskaya, I.I.Shirokov	52
Влияние препарата Резалют® на перекисное окисление липидов, антиоксидантный статус, маркеры цитолиза и холестаза у больных неалкогольной жировой болезнью печени Р.Г.Мязин	55	ORIGINAL RESEARCH Influence of preparation Resalut® on lipid peroxidation, antioxidant status, a marker of cytolysis and cholestasis in patients with nonalcoholic fatty liver disease R.G.Myazin	55
Сахарный диабет после трансплантации печени: патогенез, факторы риска, верификация, влияние на прогноз Е.Д.Космачева, А.Э.Бабич	59	REVIEW Diabetes mellitus after liver transplantation: pathogenesis, risk factors, verification, impact on prognosis E.D.Kosmacheva, A.E.Babich	59
Различия в эффективности лечения желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезоксихолевой кислоты С.С.Вялов	64	ORIGINAL RESEARCH Differences in the effectiveness of treatment of cholelithiasis and biliary sludge with various drugs of ursodeoxycholic acid S.S.Vyalov	64
Дифференциальный диагноз гепатологических синдромов в практике врача первичного звена М.А.Макарова, И.А.Баранова	69	REVIEW Differential diagnosis of hepatic syndromes in primary care physicians' practice M.A.Makarova, I.A.Baranova	69
Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски Е.Н.Широкова	74	REVIEW Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks E.N.Shirokova	74
Желчнокаменная болезнь: правильная тактика – залог успешного литолиза С.С.Вялов	77	REVIEW Gallstone disease: correct tactic is the key to successful litholysis S.S.Vyalov	77

Патогенетические особенности повреждения слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Г.Н.Тарасова[✉], Е.А.Смирнова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29
[✉]doctor-gastro@yandex.ru

Цель – изучить протеомный паттерн и экспрессию E-кадгерина в слизистой оболочке пищевода в зависимости от состава патологического гастроэзофагеального рефлюктата у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Материалы и методы. В проспективное исследование в параллельных группах включены больные с ГЭРБ – 39 пациентов с кислым и слабокислым характером рефлюктата и 25 – с щелочным и слабощелочным рефлюксом. Диагноз ГЭРБ верифицирован в соответствии со стандартным протоколом обследования. Проведилось протеомное и иммуногистохимическое исследование эзофагобиоптатов из дистальной части пищевода. Масс-спектры получали с помощью тандемного MALDI-TOF/TOF масс-спектрометра Ultraflex II (Bruker Daltonics, Германия). Идентификацию белков и пептидов проводили путем поиска соответствующих кандидатов в базах данных NCBI (National Center for Biotechnology Information) и Swiss-Prot/UniProt. Иммуногистохимическое исследование эзофагобиоптатов осуществлялось стрептавидин-биотиновым методом с использованием моноклональных мышиных антител к E-кадгерину (Dako, США). Для статистического анализа данных использовался пакет модулей программы Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, США).

Результаты. У больных с ГЭРБ выделены и типированы девять протеинов, ответственных за формирование цитоскелета и пролиферацию эпителиоцитов, а также участвующих в сложных каскадах воспалительных процессов в слизистой оболочке пищевода. В группе пациентов с кислым характером рефлюктата дифференциально экспрессировались винкулин, кальпонин-1, цистатин С; с щелочным – белок-1, стимулируемый гипоксией, прихинитин-2, тиоредоксин. Выявлена тенденция к снижению экспрессии E-кадгерина у пациентов с щелочным характером рефлюктата.

Заключение. Отличия в белковом профиле и экспрессии E-кадгерина патогенетически обосновывают содержание терапии ГЭРБ с учетом повреждающего характера патологического рефлюктата.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, протеомный анализ, белки межклеточных контактов, E-кадгерин.

Для цитирования: Тарасова Г.Н., Смирнова Е.А. Патогенетические особенности повреждения слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 7–12. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.7-12

ORIGINAL RESEARCH

Pathogenetic features of contamination of the esophagus mucosa in gastroesophageal reflux disease

G.N.Tarasova[✉], E.A.Smirnova

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29
[✉]doctor-gastro@yandex.ru

Abstract

Objective – to study the proteome pattern and the expression of E-cadherin in the esophageal mucosa, depending on the composition of pathological gastroesophageal refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods. This parallel group prospective study included patients with GERD – 39 patients with acidic and slightly acidic nature of reflux and 25 – with alkaline and slightly alkaline reflux. The diagnosis of GERD is verified in accordance with the standard survey protocol. Proteomic and immunohistochemical studies of biopsy from the distal esophagus were conducted. Mass spectra were obtained using a tandem MALDI-TOF/TOF Ultraflex II (Bruker Daltonics, Germany) mass spectrometer. Identification of proteins and peptides was carried out by searching for relevant candidates in the NCBI (National Center for Biotechnology Information) and Swiss-Prot/UniProt databases. Immunohistochemical study of biopsies was carried out by labeled streptavidin-biotin method using monoclonal mouse antibodies to E-cadherin (Dako, the USA). For statistical data analysis, the Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, the USA) program package was used.

Results. Nine proteins responsible for the formation of the cytoskeleton and the proliferation of epithelial cells are identified and typed in patients with GERD. These proteins are involved in complicated cascades of inflammatory processes in the esophageal mucosa. In the group of patients with acidic character of refluxate were differentially expressed vinculin, calponin-1, cystatin C; with alkaline character – protein-1, which is stimulated by hypoxia, prihinitin-2, thioredoxin. The tendency to decrease of E-cadherin expression in patients with alkaline character of refluxate was revealed.

Conclusion. Differences in the protein profile and E-cadherin expression pathogenetically substantiate the content of GERD therapy, especially taking into account the damaging nature of pathological character of refluxate.

Key words: gastroesophageal reflux disease, proteomic analysis, proteins of intercellular contacts, E-cadherin.

For citation: Tarasova G.N., Smirnova E.A. Pathogenetic features of contamination of the esophagus mucosa in gastroesophageal reflux disease. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 7–12. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.7-12

Согласно последним эпидемиологическим данным в мире отмечается неуклонный рост распространенности кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта, среди которых лидирующие позиции занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [1]. Актуальность большинства исследований, посвященных данной проблеме, обусловлена значительным снижением качества жизни пациентов с ГЭРБ и высокими рисками осложненного течения [2]. Так, длительная экспозиция и

агрессивный характер рефлюктата приводят к эрозивно-язвенным поражениям слизистой оболочки пищевода (СОП) и развитию таких грозных осложнений, как пептическая стриктура пищевода, кровотечения, пищевод Барретта (ПБ) [3].

Современные представления о ГЭРБ как о кислотозависимом заболевании формализуют применение в качестве базисных препаратов с кислотосупрессивным эффектом. Однако при этом резистентность к такой медикаментоз-

Название белка	Процесс, в котором участвует белок	Номер в базе Swiss-Prot	Mm, кДа	pI
α1-Кислый гликопротеин	Белок острой фазы, регулятор иммунного ответа	P02763	44,1	2,2
Белок S100-A9	Регулятор антиоксидантной активности, связывание ионов кальция	P06702	13,2	5,7
Белок теплового шока 90	Регулятор АТФазной активности и активности РНК	P07900	83,2	4,9
γ-Цепь фибриногена	Связывание молекул адгезии, белков	P02679	94,9	5,5
Периплакин	Связывание кадгерина, структурный компонент цитоскелета	O60437	20,4	5,4
Кальмодулин	Ингибитор активности кальциевых каналов	P0DP23	16,8	3,7
Статмин-1	Формирование цитоскелета, сигнальная трансдукция, связывание тубулина	P16949	17,2	5,8
Протимозин α	Регуляция пролиферативной активности	P06454	12,2	3,5
Тропомозин-2	Формирование цитоскелета	P07951	33	4,6

Характер рефлюктата	Название белка	Биологические процессы	Номер в базе Swiss-Prot	Mm, кДа/pI
Кислый	Винкулин	Связывание актина, кадгерина	P18206	12,3/5,7
	Кальпонин-1	Связывание актина, кальмодулина	P51911	33,1/9,1
	Цистатин С	Ингибитор протеиназ	P01040	11/4,1
Щелочной	Белок-1, стимулируемый гипоксией	Регулятор транскрипции	Q16665	11,1/5
	Прихитин-2	Фолдинг белков	Q99623	33,2/10,2
	Тиоредоксин	Регулятор оксидоредуктазной активности	P10599	11,5/4,8

ной терапии составляет от 10 до 40%, что, по мнению S.Jürgens и соавт. (2012 г.), связано с особенностями состава гастроэзофагеального рефлюктата [4]. Кроме этого, хорошо известно, что результат влияния патологического рефлюкса на СОП также определяется длительностью воздействия и собственной резистентностью слизистой пищевода. Установлен высокий деструктивный потенциал кислого характера рефлюктата, отличающийся от щелочного механизмами повреждения СОП [3, 5]. Впервые повреждающее действие щелочного рефлюкса описано в работе F.Cross и соавт. (1951 г.) [6], где было показано, что желчные кислоты в рефлюктате приводят к эрозивному эзофагиту. Более того, ряд клинических исследований [7–9] подтвердил роль щелочного рефлюктата в формировании резистентного течения ГЭРБ, развитии метаплазии эпителия ПБ с последующей трансформацией в аденокарциному пищевода. При этом установлено, что в основе патогенетического механизма токсического действия желчных кислот на СОП лежит модуляция процессов апоптоза, пролиферации, клеточной дифференцировки и синтеза воспалительных цитокинов [7, 9]. Так, под воздействием щелочного рефлюктата происходят повреждение ДНК эпителиоцитов пищевода с последующим нарушением регуляции генов, вовлеченных в их цилиндрическую и/или плоскоклеточную дифференцировку, а также синтез оксида азота, который, в свою очередь, снижая экспрессию изоформ p53, способствует стратификации плоского эпителия и увеличивает экспрессию CDX2 – фактора интестинальной дифференцировки. Именно таким образом, по мнению M.Abdel-Latif (2016 г.), рефлюкс дуоденального содержимого запускает перепрограммирование в экспрессии ключевых факторов транскрипции и процесс трансдифференцировки [10]. Установлено, что у пациентов с верифицированным ПБ длительная экспозиция желчных кислот в пищеводе генерирует свободные радикалы и активирует NF-κB, инициируя неконтролируемый апоптоз в отношении неповрежденной СОП [11]. Однако фрагментарность исследований роли характера рефлюктата в патогенезе заболелания диктует поиск инновационных методик, направленных на детализацию молекулярных механизмов влияния биологических жидкостей с различным рН на СОП, структуру протеома и состояние межклеточных кон-

тактов. К современным биоинформационным возможностям можно отнести протеомное профилирование и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии E-кадгерина.

Целью нашей работы явилось изучение у больных с ГЭРБ протеомного паттерна и экспрессии E-кадгерина в СОП в зависимости от состава патологического гастроэзофагеального рефлюктата.

Настоящее исследование выполнено в период с 2016 по 2017 г. на базе консультативно-диагностической поликлиники и гастроэнтерологического отделения клиники ФГБОУ ВО РостГМУ, медицинского центра «Новомедицина» (г. Ростов-на-Дону). На I этапе проводилось комплексное клиническое обследование по стандартному протоколу для пациентов с ГЭРБ [1]. Диагноз верифицирован с использованием клиничко-анамнестических данных, инструментальных методов обследования, включающих: видеоэзофагогастроуденоскопию с детальным осмотром дистального отдела пищевода в режиме NBI, хромовидеоэзофагоскопию с витальным красителем (4% раствор Люголя), биопсией и морфологическим исследованием эзофагобиоптатов; 24-часовую внутрипищеводную рН-импедансометрию. Критериями включения пациентов в исследование являлись: амбулаторные и стационарные больные с диагнозом ГЭРБ и ПБ в возрасте от 18 до 55 лет, ограничение приема антисекреторных препаратов в течение 1 мес. Ранжирование больных проводилось в зависимости от результатов 24-часовой внутрипищеводной рН-импедансометрии, демонстрирующих особенности преобладающего характера рефлюктата. Сформированы две исследовательские когорты больных: 1-я группа – 39 пациентов (16 женщин и 23 мужчины, средний возраст 48,2±14,3 года) с кислым и слабокислым характером рефлюктата, 2-я группа – 25 больных (11 женщин, 14 мужчин, средний возраст 43,2±12,2 года) с щелочным и слабощелочным рефлюксом. В 1-й группе преобладали пациенты с грацией эрозивного эзофагита А и В, во 2-й доминировали больные с эрозивным эзофагитом грации С, D и ПБ (Лос-Анджелеская классификация рефлюкс-эзофагита, 1994). Группу сравнения составили 20 здоровых добровольцев.

На II этапе осуществлялось протеомное и ИГХ-исследование эзофагобиоптатов, полученных в ходе эндоскопиче-

ского исследования из дистальной части пищевода. Для предварительного фракционирования образцов СОП использовали стандартные наборы для профилирования, содержащие магнитные микрочастицы с различными поверхностями MB-NIS C8, MB-IMAC Cu, MB-WCX, согласно методике производителя (Bruker Daltonics, Германия). Подготовка к проведению масс-спектрометрического анализа состояла в следующем: элюаты наносили на стальную мишень AnchorChip™, после высушивания на воздухе образец покрывали раствором матрицы. В качестве последней использовали смесь 2,5-дигидроксibenзойной и α-цианогидроксикоричной кислот в смеси метанол/ацетонитрил/вода (5:4:1). Масс-спектры получали с использованием tandemного MALDI-TOF/TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) масс-спектрометра Ultraflex II (Bruker Daltonics, Германия). Спектры калибровали с помощью внешних стандартов, представляющих смесь белков и пептидов с известными массами (Bruker Daltonics, Германия). Каждый масс-спектр был проанализирован программами Flex-Analysis 3.0 и ClinProTools 2.1 (Bruker Daltonics, Германия). Идентификацию белков и пептидов проводили путем поиска соответствующих кандидатов в базах данных NCBI (National Center for Biotechnology Information) и Swiss-Prot/UniProt с использованием программы Mascot Search (v 2.1, Matrix Science, Великобритания). Результаты идентификации белков принимались как достоверные при уровне значимости не менее 95% и показателе сиквенс-покрытия не менее 60%.

ИГХ-исследование эзофагобиоптатов осуществлялось по стандартной методике стрептавидин-биотиновым методом с использованием моноклональных мышинных антител к E-кадгерину (Dako, США). Демаскировку антигена проводили в цитратном буфере с pH 6,0. Ядра клеток докрасивали гематоксилином Маейра в течение 15–60 с. Оценка интенсивности экспрессии молекул E-кадгерина дана полуколичественным методом (от 0 до 3 баллов) в различных эпителиальных структурах: в многослойном плоском эпителии, покровном эпителии железистого типа, зонах кишечной метаплазии [12].

Для статистического анализа полученных данных использовался пакет модулей программы Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, США). Величины, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Величины, не подчиняющиеся нормальному распределению, описывались медианой (Me), нижней ($Q_{0,25}$) и верхней

($Q_{0,75}$) квантилью, минимальным (Min) и максимальным (Max) значениями. Проверка распределений на соответствие нормальному закону проводилась на основе критерия Колмогорова–Смирнова. Во всех процедурах статистического анализа пороговый уровень значимости различий принят $p=0,05$.

У больных с ГЭРБ выделены и типированы девять протеинов, ответственных за формирование цитоскелета и пролиферацию эпителиоцитов, а также участвующих в сложных каскадах воспалительных процессов в СОП (табл. 1). При сопоставлении протеомного профиля СОП больных с ГЭРБ и здоровых волонтеров совпадений белкового профиля не выявлено.

Результаты анализа протеомного паттерна в зависимости от характера патологического рефлюктата показали, что в группе пациентов с преимущественно кислым рефлюксом зарегистрирована экспрессия трех белков: винкулин, кальпонин-1, цистатин С (табл. 2).

Винкулин (vinculin) – актинсвязывающий белок, преимущественно локализующийся в области кадгеринопосредованных межклеточных соединений и интегриновых рецепторов клеточной мембраны. Белок играет ключевую роль в формировании фокальной адгезии, пролиферации клеток и регуляции актин-цитоскелета. Ранее V.Lifschitz-Mercer и соавт. (1997 г.) установили, что белок играет протективную роль при повреждении, его повышенная экспрессия связана с нарушением целостности слизистой пищевода, а ее снижение зарегистрировано при аденокарциноме пищевода [13]. Кальпонин-1 (calponin-1) является основным белком гладкомышечных клеток, обеспечивающим стабильность цитоскелета. Цистатин С – член ингибиторов цистеиновых протеаз, снижает активность катепсина В, тем самым предотвращая глубокое повреждение слизистой оболочки. Таким образом, основным механизмом повреждающего действия кислого рефлюктата является нарушение целостности цитоскелета.

В клинических исследованиях S.Legendre и соавт. (2014 г.), J.Phelan и соавт. (2016 г.) продемонстрировано, что в основе патологического воздействия желчных кислот на СОП лежат процессы гипоксии, сопровождающиеся экспрессией белка-1, стимулируемого гипоксией, прихитина-2, тиоредоксина [14, 15]. Нами получены аналогичные результаты, что дополняет имеющуюся базу данных. Следует подчеркнуть, что гипоксия является благоприятным фактором с высоким злокачественным потенциалом. Белок-1, стимулируемый гипоксией (Hypoxia-

Рис. 1. Пациент М.: ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Резко сниженная мембранная экспрессия Е-кадгерина в многослойном плоском эпителии. Ув. 10/0,25.

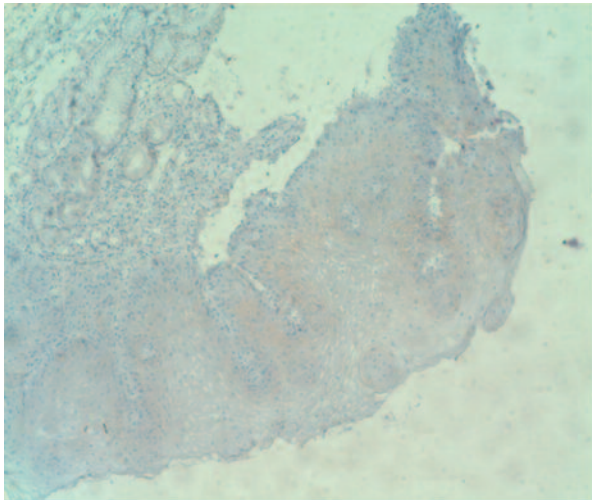


Рис. 2. Пациент М.: ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Умеренная, мембранная преимущественно базальная экспрессия Е-кадгерина в покровном железистом эпителии. Ув. 10/0,25.

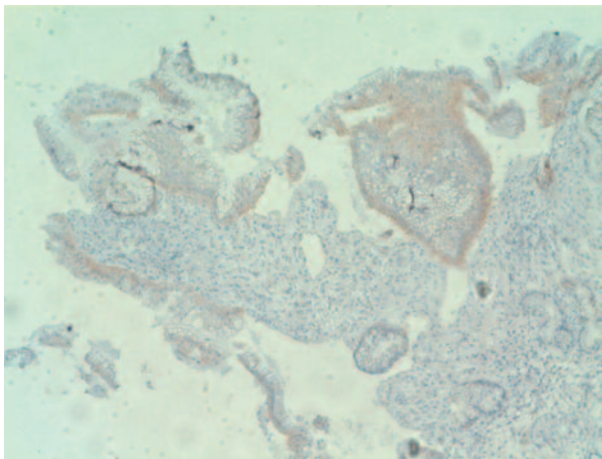


Рис. 3. Пациент Л.: умеренно выраженная мембранная экспрессия Е-кадгерина в зонах кишечной метаплазии. ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Ув. 10/0,25.

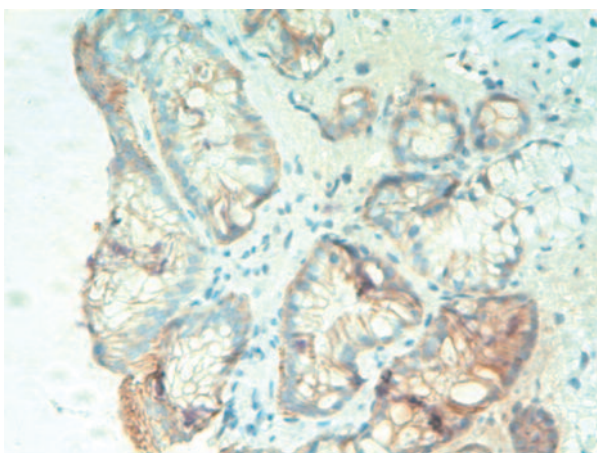


Рис. 4. Пациент П.: ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Умеренная мембранная экспрессия Е-кадгерина в многослойном плоском эпителии. Ув. 20.

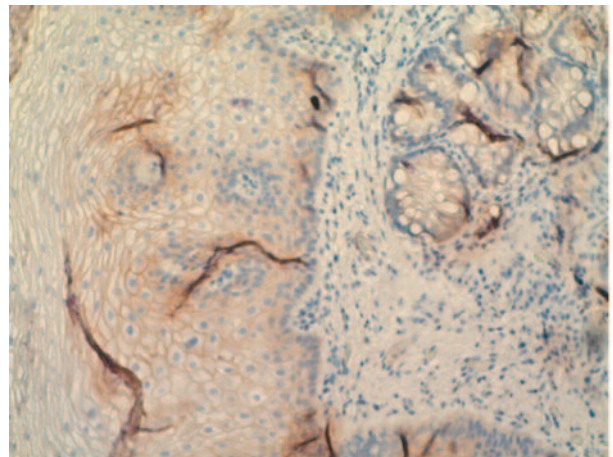
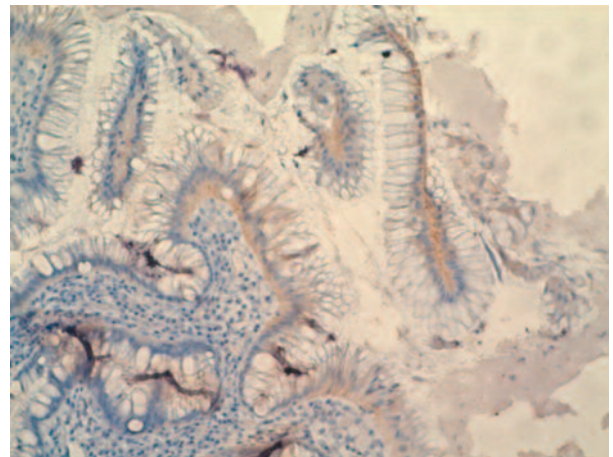
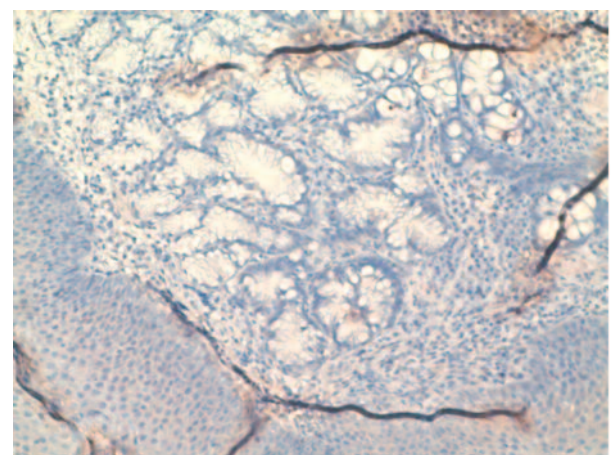


Рис. 5. Пациент Р.: ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Резко сниженная, преимущественно базальная мембранная экспрессия Е-кадгерина в покровном железистом эпителии. Ув. 10/0,25.



**Здесь и в рис. 6: ув. 20.

Рис. 6. Пациент Р.: низкая, практически полностью отсутствующая экспрессия Е-кадгерина в зонах кишечной метаплазии. ИГХ-исследование с антителами к Е-кадгерину. Ув. 20.



inducible factor 1-alpha), является активатором ангиогенеза и одним из триггеров развития апоптоза эпителиоцитов СОП, при этом его экспрессия напрямую коррелирует с

активностью тиоредоксина. В свою очередь, тиоредоксин (thioredoxin), относящийся к классу малых окислительно-восстановительных молекул, которые экспрессируются

почти во всех тканях организма, имеет важное значение для жизнеспособности клетки, регулирует активность апоптоза через сигналрегулирующую киназу-1 и протеинкиназу. Прихитинин-2 (prohibitin-2) участвует в регуляции прогрессии клеточного цикла, может подавлять репликацию ДНК, снижать оксидативный стресс. Таким образом, в основе повреждающего действия щелочного рефлюктата лежат процессы тканевой и клеточной гипоксии, инициирующие апоптоз клеток СОП, и процессы пролиферации клеток базальной мембраны пищевода [14].

Если оценивать последствия обнаруженного нами изменения экспрессии белков при ГЭРБ, то они в подавляющем большинстве имеют отрицательный характер. Вне зависимости от характера рефлюктата у больных с ГЭРБ имеют место нарушения межклеточного взаимодействия, изменения пролиферативной активности слизистой оболочки и активация оксидативного стресса.

Известно, что основным компонентом плотных межклеточных контактов, выполняющим важную роль в поддержании нормальной гистоархитектоники эпителиальных тканей, является Е-кадгерин [16]. Первые работы, посвященные роли Е-кадгерина в прогрессировании ГЭРБ, были проведены в 1994 г. J.Jankowski и соавт. и показали, что экспрессия Е-кадгерина снижается в метапластических и диспластических клеточных линиях [17]. Однако в ряде последующих исследований получены неоднозначные результаты об изменении экспрессии Е-кадгерина при различных формах и градациях ГЭРБ [18, 19], что подчеркивает актуальность изучения этого биомаркера клеточной адгезивности.

В ходе исследования было установлено, что экспрессия Е-кадгерина регистрировалась на мембране эпителиальных клеток. Для оценки степени выраженности нарушений межклеточных контактов экспрессия Е-кадгерина оценивалась в таких структурах, как: многослойный плоский эпителий, покровный железистый эпителий и зоны кишечной метаплазии. Полуколичественная оценка экспрессии Е-кадгерина 3 (+++) отражает состоятельность эпителиального барьера, 1 (+) – проявление выраженных нарушений гистоархитектоники.

В 1-й группе у 7 (17,9%) больных была выявлена кишечная метаплазия СОП. При анализе мембранной экспрессии Е-кадгерина в многослойном плоском эпителии у 21 (65,6%) человека мембранная экспрессия Е-кадгерина была выражена умеренно (2++), 6 (15,3%) – резко выражена (3+++), и 5 (12,8%) – резко снижена (1+); рис. 1. В покровном железистом эпителии кардиального отдела пищевода в большинстве случаев (у 21 пациента, 65,6%) отмечена умеренная (2++) мембранная экспрессия Е-кадгерина, резко выраженная экспрессия (3+++) наблюдалась у 11 (33,7%) больных (рис. 2). В зонах кишечной метаплазии у 5 (71,6%) случаев отмечена умеренно выраженная (2++) мембранная экспрессия Е-кадгерина, у 1 (14,2%) больного – слабовыраженная (1+), 1 (14,2%) – резко (3+++); рис. 3. Таким образом, кислый рефлюкс не оказывает выраженного влияния на межклеточные контакты, что подтверждается умеренным уровнем экспрессии Е-кадгерина у большинства пациентов 1-й группы.

У пациентов 2-й группы были зарегистрированы более существенные различия рассматриваемого показателя. В многослойном плоском эпителии у 12 больных выраженность экспрессии Е-кадгерина распределялась в равной степени между умеренной (2++; 43%) и резко выраженной (3+++; 43%), у 2 (14%) человек была резко снижена – 1+ (рис. 4). Экспрессия Е-кадгерина в железистом эпителии у больных, у которых он был представлен в биоптатах (8 человек, 60%), была резко снижена – 1+ (рис. 5). Кишечная метаплазия в СОП была констатирована в 11 (44%) случаях, при этом в измененном эпителии отмечено резкое снижение экспрессии Е-кадгерина: так, умеренная экспрессия (2++) выявлена у 3 (25%) пациентов,

у 8 (75%) она носила характер мелких фокусов (1+); рис. 6. Выявленные изменения экспрессии Е-кадгерина свидетельствуют о большем повреждающем воздействии щелочного рефлюктата на СОП.

Таким образом, у 46% пациентов обеих групп выявлено снижение мембранной экспрессии Е-кадгерина как в покровном железистом эпителии, так и в зонах кишечной метаплазии. Экспрессия Е-кадгерина у всех пациентов, имеющих кишечную метаплазию, снижалась от слабой (1+) до умеренной (2++). Отмечалось значительное снижение экспрессии Е-кадгерина (1+) в зонах кишечной метаплазии у пациентов с рефлюксом желчи относительно всех больных с кишечной метаплазией при кислом и/или слабобокислом рефлюксе.

Принимая во внимание состав щелочного рефлюктата, представленного желчными кислотами, трипсином, лизолецитином, и механизмы его повреждающего действия – повышение проницаемости клеточной мембраны, влияние на клеточную пролиферацию, апоптоз и дифференцировку, остаются открытыми вопросы расширения стандартного протокола лечения пациентов с ГЭРБ [20, 21]. Особенности протеомного профиля СОП и экспрессии Е-кадгерина у пациентов с преимущественно щелочным характером рефлюктата позволяют предположить необходимость длительной цитопротективной терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [22, 23]. Обоснованность данного предложения подтверждается целым рядом исследований. Так, J.Amaral и соавт. (2009 г.) были получены данные, достоверно показывающие, что применение препаратов УДХК позволяет ингибировать классические пути апоптоза и регулирует процессы окислительного стресса [23]. Клиническая эффективность дифференцированного подхода к терапии ГЭРБ с учетом характера рефлюктата была продемонстрирована в исследовании Н.Б.Лишук и соавт. «ВозможноСТИ ОПтимизации диагностической и терапевтической вариантов ГастроЭзофагеальной Рефлюксной Болезни» (2017 г.). Оценивая 6-недельный курс терапии ГЭРБ Урсосаном и Итомедом, авторы формулируют вывод о том, что комбинированное назначение прокинетиков и препаратов УДХК у пациентов с преобладанием слабощелочных рефлюксов оказывает благоприятное влияние на клинко-эндоскопическую картину и моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта [22].

Таким образом, современные биоинформационные диагностические подходы обеспечивают возможность представления более детализированной оценки патогенетических изменений в СОП при ГЭРБ. Анализ характерных особенностей повреждения слизистой пищевода в зависимости от характера рефлюктата определяет и содержание патогенетической терапии. Полученные данные указывают на возможность расширения стандартного протокола лечения ГЭРБ путем включения препаратов УДХК.

Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (4): 75–95. / Ivashkin, V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017; 27 (4): 75–95. [in Russian]
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Барретта. В 2 т. М.: Шико, 2011. / Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. Pishchevod Barretta. V 2 t. M.: Shiko, 2011. [in Russian]
- Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. / Trukhmanov A.S. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezni': klinicheskie varianty, prognoz, lechenie: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. [in Russian]

4. Jürgens S, Meyer F, Spechler SJ et al. The role of bile acids in the neoplastic progression of Barrett's esophagus – a short representative overview. *Z Gastroenterol* 2012; 50 (9): 1028–34.
5. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Стороднова О.А. и др. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014; 5: 28–36. / Kaibysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A. i dr. Morfofunktsional'nye izmeneniia v pishchevode pri GERB v zavisimosti ot kharaktera. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2014; 5: 28–36. [in Russian]
6. Cross FS, Wangenstein OH. Role of bile and pancreatic juice in production of esophageal erosions and anaemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951; 77: 862–6.
7. Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T. Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (8): 13.
8. Kunsch S, Linhart T, Fensterer H et al. Prevalence of a pathological DGER (duodeno-gastric-oesophageal reflux) in patients with clinical symptoms of reflux disease. *Z Gastroenterol* 2008; 46 (5): 409–14.
9. Nguyen DM et al. Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1266–8.
10. Abdel-Latif MM, Inoue H, Kelleher D, Reynolds JV. Factors regulating nuclear factor-kappa B activation in esophageal cancer cells: Role of bile acids and acid. *J Cancer Res Ther* 2016; 12 (1): 364–73.
11. Björkman EV, Edebo A, Oltean M, Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48 (10): 1118–26.
12. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 3rd ed. New York: Ch. Livingstone, 2010.
13. Lifschitz-Mercer B, Czernobilsky B, Feldberg E. Expression of the adherens junction protein vinculin in human basal and squamous cell tumors: relationship to invasiveness and metastatic potential. *Hum Pathol* 1997; 28 (11): 1230–6.
14. Legendre C, Reen FJ, Woods DF. Bile acids repress hypoxia-inducible factor 1 signaling and modulate the airway immune response. *Infect Immun* 2014; 82 (9): 3531–41.
15. Phelan JP et al. Bile acids destabilise HIF-1a and promote anti-tumour phenotypes in cancer cell models. *BMC Cancer* 2016: 645–53.
16. Chetty R, Serra S. Nuclear E-cadherin immunoreactivity: from biology to potential applications in diagnostic pathology. *Advanc Anatom Pathol* 2008; 15: 234–40.
17. Jankowski J, Newham P, Kandemir O. Differential expression of e-cadherin in normal, metaplastic and dysplastic esophageal mucosa – a putative biomarker. *Int J Oncol* 1994; 4 (2): 441–8.
18. Seery JP et al. Abnormal expression of the E-cadherin-catenin complex in dysplastic Barrett's oesophagus. *Acta Oncol* 1999; 38 (7): 945–8.
19. Swami S, Kumble S, Triadafilopoulos G. E-cadherin expression in gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma: an immunohistochemical and immunoblot study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (10): 1808–13.
20. Fein M, Fuchs KH, Freys SM et al. Is duodeno-gastro-esophageal reflux just a bystander of acid reflux? *Zentralbl Chir* 2002; 127 (12): 1068–72.
21. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB et al. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (2): 146–65.
22. Лищук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевт. архив*. 2017; 89 (4): 57–63. / Lishchuk N.B., Simanenkov V.I., Tikhonov S.V. Differentirovannaia terapiia «nekislykh» form gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Terapevtich. arkhiv*. 2017; 89 (4): 57–63. [in Russian]
23. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 2009; 50 (9): 1721–34.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарасова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: doctor-gastro@yandex.ru

Смирнова Елизавета Александровна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РостГМУ

Висмутсодержащие препараты в лечении больных с язвенной болезнью и эрадикационных схемах с учетом рекомендаций Маастрихт V

Язвенная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний пищеварительной системы, поэтому каждый практикующий врач должен быть в курсе последних рекомендаций диагностики и схем лечения данного заболевания. Мы поговорили с главным гастроэнтерологом Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, – **Минушкиным Олегом Николаевичем**, проводившим исследование по оценке эффективности эрадикационного лечения больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с персистенцией *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Висмутсодержащие препараты в лечении больных с язвенной болезнью и эрадикационных схемах с учетом рекомендаций Маастрихт V. Интервью с О.Н.Минушкиным. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 13–16. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.13-16

VIEWPOINT

Bismuth-containing drugs in the treatment of patients with peptic ulcer and eradication therapy, according to the Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V

Peptic ulcer is one of the most common diseases of the digestive system, that is why every doctor should know the latest diagnostic recommendations and treatment regimens for this disease. We interviewed **O.N.Minushkin**, prof., MD, PhD, Head of the Department of Therapy and Gastroenterology of Central State Medical Academy of Administration of the President of Russian Federation about the recent recommendations in the treatment of *Helicobacter pylori* and his own research.

For citation: Bismuth-containing drugs in the treatment of patients with peptic ulcer and eradication therapy, according to the Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V. Interview with O.N.Minushkin. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 13–16. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.13-16

– **Олег Николаевич, существуют ли стандарты диагностики и лечения язвенной болезни?**

– Для обеспечения современного уровня диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения, а также для сопоставления результатов ведения больных в разных лечебных учреждениях страны введены Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения (приказ Минздрава России от 1998 г. №125 с дополнениями от 9.11.2012 №773 нс.). В стандартах используется Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), введенная в Российской Федерации с 01.01.1998, и другие международные рекомендации для стран, входящих во Всемирную организацию здравоохранения.

Согласно МКБ-10, выделяют:

- 1) язву желудка (язвенную болезнь желудка), включая язву пилорического и других отделов желудка (шифр К-25);
- 2) язву двенадцатиперстной кишки – ДПК (язвенную болезнь ДПК), включая пептическую язву всех отделов ДПК (шифр К-26);
- 3) гастроеюнальную язву, включая пептическую язву анастомоза желудка, приводящей и отводящей петель тонкой кишки, соустья с исключением первичной язвы тонкой кишки (шифр К-28).

Язва (язвенная болезнь) желудка и ДПК может быть ассоциирована и не ассоциирована с *Helicobacter pylori*-инфекцией, что является важным, так как и диагностика, и лечение таких язв разные. Язвенная болезнь, ассоциированная с *H. pylori*, диагностируется и лечится согласно рекомендациям Маастрихт (I–V, 1996, 2000, 2005, 2010, 2016 г.).

– **Каковы основные рекомендации Маастрихт V в отношении язвенной болезни желудка и ДПК, ассоциированной с *H. pylori*?**

– Важно, что *H. pylori*-ассоциированный гастрит признан инфекционным заболеванием, и диагностика *H. pylori*

при хроническом гастрите, так же как и у больных язвенной болезнью, – обязательна.

Диагностика *H. pylori* осуществляется у:

- больных с диспепсическими жалобами, так как диагноз истинной «функциональной» диспепсии может быть выставлен только при условии отсутствия *H. pylori*;
- больных, которые длительно получают нестероидные противовоспалительные препараты (провокация язвы);
- больных, нуждающихся в длительном приеме ингибиторов протонной помпы – ИПП (так как это приводит к миграции *H. pylori* из антрального отдела и распространению гастрита на тело желудка);
- больных с высоким риском развития рака желудка.

Диагностическим стандартом является морфологическое исследование биоптатов из антрума и тела желудка. Из неинвазивных тестов рекомендовано использовать уреазный дыхательный тест или определение моноклональных антител.

Что касается терапии, то при установлении наличия *H. pylori* больные подлежат эрадикационному лечению, причем в зонах с высокой (более 15%) резистентностью к кларитромицину и метронидазолу необходимо использовать висмутсодержащую квадротерапию (которая в этой клинической ситуации становится терапией 1-й линии).

Обращает на себя внимание и длительность терапии – она должна составлять не менее 14 дней.

Отдельно выделены рекомендации при неэффективности терапии:

- При неэффективности висмутсодержащей квадротерапии 1-й линии возможно использование препаратов висмута с другими антибактериальными препаратами (например, амоксициллин, тетрациклин, фуразолидон, рифабутин, левофлоксацин).
- В случае неэффективности невисмутсодержащей квадротерапии рекомендовано использование висмутсодержащей (или фторхинолонсодержащей) 3- или 4-компонентной терапии.

- После неудачного лечения препаратами 1, 2-й линии и при неэффективности фторхинолонов также показана висмутсодержащая квадротерапия, в том числе с использованием антибиотиков, не применяемых ранее.
- У больных с аллергией на пенициллин показана терапия кларитромицином и метронидазолом или квадротерапия с висмутом.

Таким образом, больные с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и ДПК, согласно рекомендациям всех Маастрихтских соглашений, подлежат эрадикационному лечению. При этом, согласно Маастрихт V, у больных в зонах с высокой резистентностью к кларитромицину и нечувствительностью к метронидазолу необходимо использовать висмутсодержащую квадротерапию, которая в этой ситуации является терапией 1-й линии.

– Почему так важно проведение эрадикации в случае обнаружения *H. pylori*?

– По данным метаанализов, проведенных в разных странах, успешная эрадикация *H. pylori*:

- снижает риск развития проксимального рака желудка на 34%;
- предотвращает прогрессирование предраковых поражений;
- вызывает обратное развитие атрофии желудка (при отсутствии кишечной метаплазии);
- является выгодным методом с клинической и экономической точек зрения.

– В упомянутых указаниях в эрадикационные схемы рекомендовано вводить препараты висмута. Чем это обусловлено?

– Препараты висмута рекомендовано вводить в эрадикационные схемы для повышения эффективности в связи с тем, что висмут является бактерицидным в отношении *H. pylori*. Механизм антибактериального действия висмутсодержащих препаратов связан не только с нарушением адгезии микроорганизмов к эпителию слизистой оболочки, но и с нарушением синтеза аденозинтрифосфата в бактериальной клетке (как в вегетативной, так и в кокковой формах).

Кроме того, препараты висмута показали свою высокую эффективность в лечении *H. pylori*-неассоциированной язвенной болезни ДПК. Согласно современным представлениям в этиопатогенезе язвенной болезни играет роль нарушение равновесия между «агрессивными» и «защитными» факторами. При язвенной болезни фиксируется дефицит «защитных» факторов при преобладании избытка «агрессивных» факторов. При этом препараты висмута воздействуют на оба звена: с одной стороны, подавляя факторы агрессии, а с другой – усиливая роль защитных факторов:

- висмут в кислой среде образует нерастворимые соединения (оксихлорид и цитрат висмута) с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий (язва, эрозивный гастрит, трофические расстройства);
- с белком образует хелатные соединения (защитающие эпителиоциты от соляной кислоты и желчных кислот);
- стимулирует синтез простагландинов;
- увеличивает секрецию бикарбонатов и слизи;
- аккумулирует фактор роста в зоне повреждения слизистой;
- улучшает регенерацию эпителия, участвует в восстановлении кровоснабжения.

– В настоящее время вопросы диагностики и лечения заболеваний решаются с позиции доказательной медицины. Практикующий врач должен быть уверен в своих назначениях, подкрепленных клиническими исследованиями.

С какими актуальными исследованиями Вы могли бы познакомить врачей клинической практики?

– Совершенно верно, задача клинической науки заключается в том, чтобы установить эффективность и место препарата в клинической практике и познакомить с этими данными практикующих врачей. Поэтому мы обращаем свое внимание на препарат, появившийся на современном российском фармакологическом рынке, – генерик висмута трикалия дицитрата Новобисмол (компания АО "ФП" Оболенское").

– Не могли бы Вы подробнее рассказать об этом препарате и механизме его действия?

– Активное вещество препарата Новобисмол – висмута трикалия дицитрат, содержится в препарате в количестве 304,6 мг, в пересчете на оксид висмута – 120 мг. По фармакологической группе относится к антисептическому кишечному и вяжущему средству. Препарат практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и выводится преимущественно с калом, что делает возможным его использование при патологии всех отделов ЖКТ. Показания к применению: язвенная болезнь, ассоциированная и не ассоциированная с *H. pylori*; хронический гастрит и гастродуоденит, ассоциированный и не ассоциированный с *H. pylori*; функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями ЖКТ; синдром раздраженного кишечника, протекающий преимущественно с диареей. Противопоказаниями являются: почечная недостаточность, беременность, лактация, индивидуальная непереносимость.

– Какие клинические исследования проводились с использованием данного препарата и каковы их результаты?

– Первое отечественное исследование с использованием препарата Новобисмол было проведено В.Симаненковым, Н.Захаровой и И.Савиной.

Обследованы 40 пациентов, страдавших язвенной болезнью желудка и ДПК, в возрасте от 40 до 65 лет. Инфицирование *H. pylori* подтверждалось двумя методами (быстрым уреазным тестом и бактериологическим исследованием). Пациенты были рандомизированы методом случайной выборки в 2 группы (по 20 человек).

Все пациенты получали ИПП (40 мг 2 раза в день), кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Первая группа получала Де-Нол, 2-я – Новобисмол. Контроль эрадикации проводился 13С-мочевинным дыхательным тестом и иммунохроматографическим анализом качественного определения антигена *H. pylori* в фекальных образцах через 6–8 нед после окончания лечения. Группы были равнозначными. В исходной позиции клинические проявления в виде болей были у 30% 1-й группы и у 40% – 2-й; преобладали женщины, диспепсические проявления имели 85% больных.

Проведенное лечение купировало клиническую симптоматику практически у всех больных. Эффективность эрадикации составила 86,8%. Статистических различий по этому показателю по группам не выявлено.

Предпосылкой к включению препаратов висмута в эрадикационные схемы является высокая резистентность к кларитромицину, а висмут способен уничтожить как вегетативные, так и кокковые формы *H. pylori* (бактерицидное действие), а также обладает цитопротективным действием на слизистую оболочку. В целом авторы заключают, что предлагаемая схема лечения хорошо переносится, оба препарата висмута эффективны и безопасны, а процент эрадикации на требуемом уровне (86,8%).

– Олег Николаевич, насколько нам известно, Вы также проводили исследование по оценке эффективности

эрадикационной терапии с включением в схему лечения препарата висмута. Расскажите, пожалуйста, подробнее о самом исследовании и выводах, к которым Вы пришли в результате.

– Да, совместно с другими сотрудниками кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента РФ, Т.Б.Топчий и А.М.Чеботаревой, мы оценивали эффективность эрадикационного лечения больных с язвенной болезнью ДПК, ассоциированной с персистенцией *H. pylori*.

Изучены 20 больных (13 мужчин, 7 женщин), средний возраст $42,6 \pm 12,7$ года (от 18 до 76 лет); у 10 – язвенная болезнь впервые установленная, 10 – страдали язвенной болезнью от 5 до 11 лет. В диагностике *H. pylori* использованы морфологический метод и быстрый уреазный тест. В качестве контроля за эффективностью лечения использованы неинвазивные методы (изучение антигена *H. pylori* в кале и C-13-мочевинный уреазный дыхательный тест, который проводили через 6 нед после окончания лечения). Необходимым условием отбора больных в группу исследования явилась отмена ИПП не менее чем за 2 нед до диагностики. Эрадикационное лечение – рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, в качестве препарата висмута использован Новобисмол 240 мг 2 раза. Эрадикационное лечение проводилось 14 дней. Язвенная болезнь у изученных больных находилась в стадии обострения. Все больные имели клинические проявления: боли – у 100% больных (у 60% – умеренные, у 40% – слабые); у всех больных имелся симптомокомплекс желудочно-кишечной диспепсии (кишечная диспепсия была представлена преимущественно запорами).

Исходная диагностика *H. pylori* была морфологической – оценивалась степень обсемененности слизистой [при этом у 60% больных обсемененность была высокой (+++) и у 40% – умеренной (++)].

Клинические проявления были купированы у всех больных к 10-му дню лечения. Эрадикация была достигнута у 90% (18) больных. Ответить на вопрос, была ли какая-либо динамика степени обсемененности слизистой у 2 больных (у которых эрадикация не была достигнута), – нельзя, так как тесты эрадикации (неинвазивные) не позволяют это сделать.

Заключая тему, посвященную оценке эрадикации больных с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью с введением в комплекс лечения препаратов висмута, следует отметить ее высокую эффективность. В указанный срок использования препарата каких-либо побочных эффектов, заставляющих изменить характер лечения, не встретилось. Субъективная переносимость лечения хорошая.

– Практикующий врач должен быть уверен не только в эффективности препарата, но и в его безопасности, чтобы верно подобрать схему лечения. Существуют ли исследования, направленные на оценку не только эффективности, но и безопасности препарата Новобисмол?

– Да, А.И.Павлов, С.М.Кириллов, Д.С.Пономаренко и соавт. из ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого» (Москва) провели исследование, целью которого было сравнение эффективности и безопасности препаратов коллоидного висмута Новобисмол и Де-Нол в лечении *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни. Обследованы 212 пациентов: 83 – с язвенной болезнью желудка, 129 – с язвенной болезнью ДПК.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 103 получали Де-Нол, 109 – Новобисмол. Наличие *H. pylori* определяли при помощи: гистологического исследования (диагностика, степень обсемененности *H. pylori*); уреазного теста – определение уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка; дыхательного уреазного теста с применением мочевины, меченной изотопами ^{13}C или ^{14}C , – только для контроля эрадикации *H. pylori* через 1,0–1,5 мес после окончания лечения.

Диспепсический синдром характеризовался изжогой, тошнотой, горечью во рту, запахом изо рта, отрыжкой. На фоне лечения болевой абдоминальный синдром значительно снижался уже на 3-и сутки и полностью купирован при язвенной болезни желудка на 6-е сутки, при язвенной болезни ДПК – на 7-е. Ночные боли купированы на 7-е сутки при язвенной болезни желудка, при язвенной болезни ДПК – на 8-е. Явления диспепсии на фоне лечения значительно уменьшались на 3–6-е сутки у всех пациентов с язвенной болезнью. Полностью прекратились на 10-е сутки при язвенной болезни желудка и на 11-е сутки – при язвенной болезни ДПК. Контроль эпителизации (рубцевания) язвенных дефектов осуществлялся при помощи контрольных эзофагогастродуоденоскопий. Динамика рубцевания язвенных дефектов в 1 и 2-й группах достоверно не различалась ($p < 0,05$). Эрадикационную терапию по квадрате проводили всем пациентам, у которых выявлялся *H. pylori*. По парамедицинским причинам из-за низкой комплаентности пациентов контроль эрадикации *H. pylori* был проведен в 1-й группе у 36 пациентов, во 2-й группе –

у 41 пациента, т.е. от 38,3 до 41,0%. У всех пациентов, прошедших контроль, была достигнута 100% эрадикация. В обеих группах пациентов, использовавших препараты коллоидного висмута, отсутствовали достоверные различия по срокам рубцевания язвенных дефектов, динамике болевого и диспепсического синдромов, эрадикации *H. pylori*. При применении препаратов Новобисмол и Де-Нол серьезных побочных эффектов не выявлено.

– Подводя итог перечисленных исследований, какие можно сделать общие выводы?

– Результаты проведенных исследований показывают высокую эффективность эрадикации с включением в схему лечения висмутсодержащих препаратов, восстанавливая дисбаланс факторов агрессии и факторов защиты и стимулируя регенерацию слизистой. Отечественный препарат – висмута трикалия дицитрат Новобисмол – обладает протективными эффектами в отношении слизистой оболочки желудка (стимулирует синтез простагландинов и осаждает эпидермальный фактор роста в зоне повреждения), что и стимулирует цитопротективные эффекты.

Эффективность препарата Новобисмол не уступает европейскому препарату Де-Нол, который давно присутствует на фармакологическом рынке. Это важное обстоятельство, тем более что оно усиливается и экономическими предпочтениями.

– Олег Николаевич, благодарим Вас за интересную беседу!

Современные подходы к лечению перекреста функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

А.А.Самсонов¹, Е.Г.Лобанова¹, О.М.Михеева^{2✉}, А.В.Яшина¹, А.Г.Аксельрод¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

✉o.miheeva@mknc.ru

Цель обзора – отразить современные представления о патогенезе, клинических проявлениях и лечении функциональных заболеваний (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и их сочетании. ФЗ ЖКТ – группа расстройств пищеварительной системы, характеризующихся изменением висцеральной чувствительности, моторики ЖКТ, ослаблением защитной функции слизистой оболочки, при которых симптомы не связаны с наличием структурных нарушений. Основной причиной развития расстройства принято считать нарушение координации между центральной нервной системой и автономной нервной системой кишечника (gut-brain interaction). Наиболее распространенные ФЗ ЖКТ – функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК). Согласно Римским критериям IV пересмотра, одной из проблем в лечении ФЗ ЖКТ является развитие синдрома перекреста. Наиболее часто (в 42–87% случаев) наблюдается перекрест СРК и ФД. ФЗ ЖКТ оказывают существенное воздействие на психологический статус и качество жизни пациента, в связи с чем особенное значение имеет эффективная терапия проявлений заболевания. Применение лекарственных средств симптоматического действия – спазмолитических препаратов, препаратов, купирующих запор/диарею, прокинетики и растительных экстрактов – оказывает временный эффект и не всегда приводит к улучшению состояния пациентов. В качестве новых средств терапии целесообразно рассматривать комплексные препараты патогенетического действия для решения проблемы ФЗ ЖКТ, в частности СРК, ФД и их сочетания у одного пациента. ФЗ ЖКТ – полиэтиологическое заболевание, терапия которого представляет определенную сложность. Использование препарата Колофорт с доказанным действием на разные звенья патогенеза ФЗ ЖКТ позволяет эффективно купировать симптомы СРК и синдрома перекреста, обладает хорошей переносимостью, обеспечивает высокий уровень приверженности пациентов назначенной терапии.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром перекреста.

Для цитирования: Самсонов А.А., Лобанова Е.Г., Михеева О.М. и др. Современные подходы к лечению перекреста функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 17–26. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.17-26

REVIEW

Modern approaches to the treatment of the functional gastrointestinal disorder and overlap syndrome

A.A.Samsonov¹, E.G.Lobanova¹, O.M.Mikheeva^{2✉}, A.V.Yashina¹, A.G.Axelrod¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²A.S.Loginov Moscow Clinical Science-Research Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

✉o.miheeva@mknc.ru

Abstract

Aim – to analyze the modern view on pathogenesis, clinical symptoms and therapy of functional gastrointestinal diseases (FGID) and overlap syndrome. FGID include a number of separate gastrointestinal disorders, characterized by alterations in motility, visceral sensation, and mucus function, that are not associated with structural alterations. The pathogenesis of FGID seems to imply disturbance in brain–gut interactions. The most common functional disorders are irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD). As defined by Rome IV criteria overlap syndrome is one of the modern problem in therapy of FGID. The estimated prevalence of IBS and FD overlap is 42–87%. Since FGID has a huge impact on patient's psychological condition and the quality of life it is important to treat symptoms of FGID effectively. Symptomatic treatment (antispasmodics, laxative, prokinetics, herbal extracts) has either short-term effect or low impact on patient's improvement. Thus pathogenetic therapy should be the therapy of choice for FGID and overlap syndrome treatment. The aim of FGID therapy is to reduce symptoms effectively, to avoid the symptom recurrence and overlap syndrome. Kolofort with pathogenetic action is safe and effective in FGID treatment and provide high level of patient's compliance.

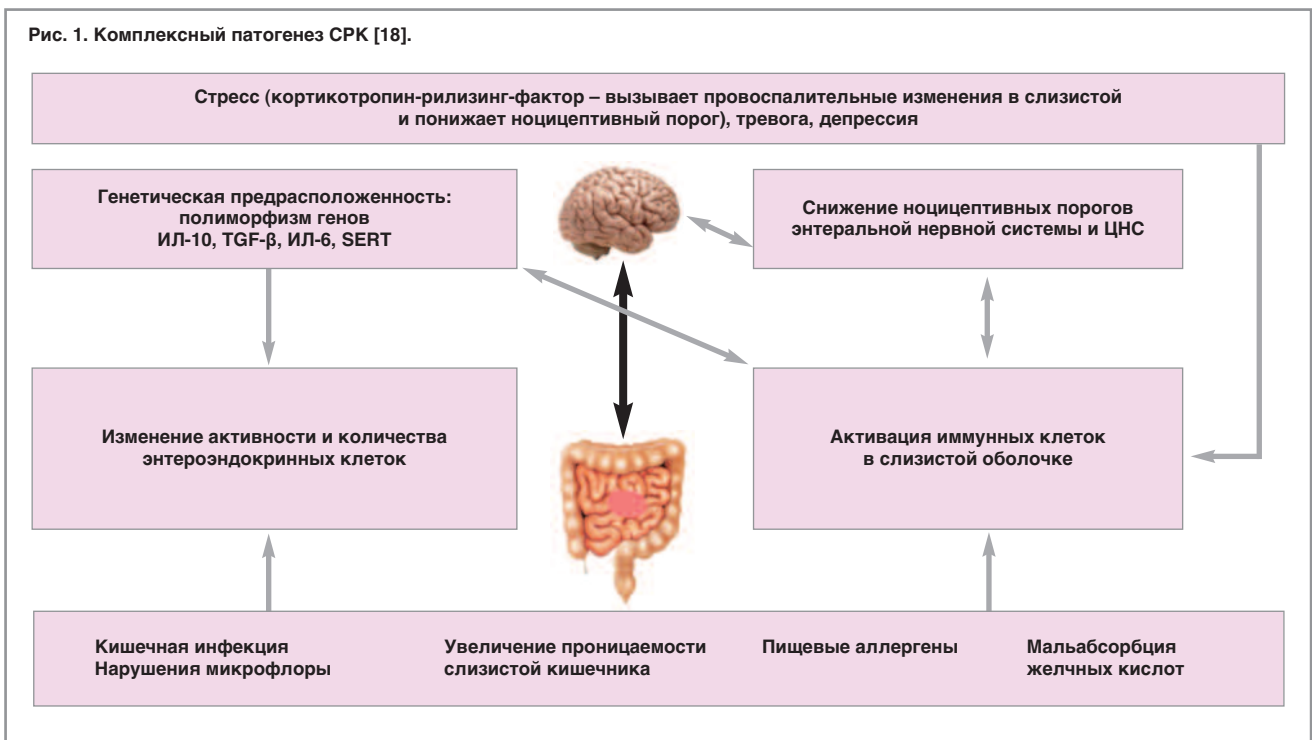
Key words: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, functional gastrointestinal diseases, overlap syndrome.

For citation: Samsonov A.A., Lobanova E.G., Mikheeva O.M. et al. Modern approaches to the treatment of the functional gastrointestinal disorder and overlap syndrome. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 17–26. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.17-26

Функциональные заболевания (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – группа расстройств пищеварительной системы, характеризующихся изменением висцеральной чувствительности, моторики ЖКТ, ослаблением защитной функции слизистой оболочки, при которых симптомы не связаны с наличием структурных нарушений. ФЗ ЖКТ распространены среди 15–20% населения и отличаются высокой стоимостью диагностических процедур, необходимых для дифференциального диагноза ФЗ ЖКТ и органической патологии пищеварительного тракта [1, 2]. В США прямые затраты на диагностику и терапию данной группы заболеваний составляют от 1,7 до 10 млрд дол., а непрямые затраты превышают 20 млрд дол. ежегодно [3].

Римские критерии функциональных расстройств ЖКТ IV пересмотра (РК-IV) определяют ФЗ ЖКТ как нарушения взаимодействия между головным мозгом и ЖКТ (disorders of gut-brain interaction) [4]. Немалый вклад в патогенез вносят генетические, психосоциальные и средовые факторы [5–7].

ФЗ ЖКТ возникают в молодом возрасте и, как правило, не влияют на продолжительность жизни больного, развитие воспалительных и неопластических осложнений, но оказывают существенное воздействие на психологический статус и качество жизни пациента [8]. По данным исследования, около 69% респондентов с ФЗ ЖКТ отмечают усиление тревожности, снижение работоспособности и социальную дезадаптацию. По совокупности показателей каче-



ство жизни каждого пациента снижается на 25–30% [9]. Основными ФЗ ЖКТ являются функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК).

СРК – наиболее распространенное заболевание из группы функциональных расстройств пищеварительной системы. СРК ежегодно заболевают около 1% населения мира, и ежегодно СРК диагностируется у 3,5 млн человек. Распространенность в Европе и Северной Америке оценивается в 10–15%. Пик заболеваемости приходится на долю взрослого населения в возрасте от 24 до 50 лет. СРК в 1,5–2 раза чаще встречается у женщин [10].

Данное заболевание ощутимо снижает качество жизни пациентов, особенно если учесть частое его сочетание с другими функциональными расстройствами пищеварительной системы, например с ФД.

К факторам риска развития СРК относят женский пол, стресс, личностные психологические особенности (тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия), инфекционный гастроэнтерит в анамнезе [11].

Согласно РК-IV, диагноз СРК считается вероятным при наличии абдоминальной боли, связанной с актом дефекации, повторяющейся более 1 раза в неделю в течение 3 мес и сопровождающейся изменением формы и частоты стула. Общая продолжительность указанных жалоб должна составлять не менее 6 мес [12]. Классификация заболевания в зависимости от нарушений стула включает 4 вида (типа) СРК – с преобладанием запоров (СРК-З), с преобладанием диареи (СРК-Д), смешанный (СРК-С) и неспецифический (СРК-Н). В клинической практике часто наблюдаются гетерогенность симптомов и смена видов СРК по мере течения болезни [13].

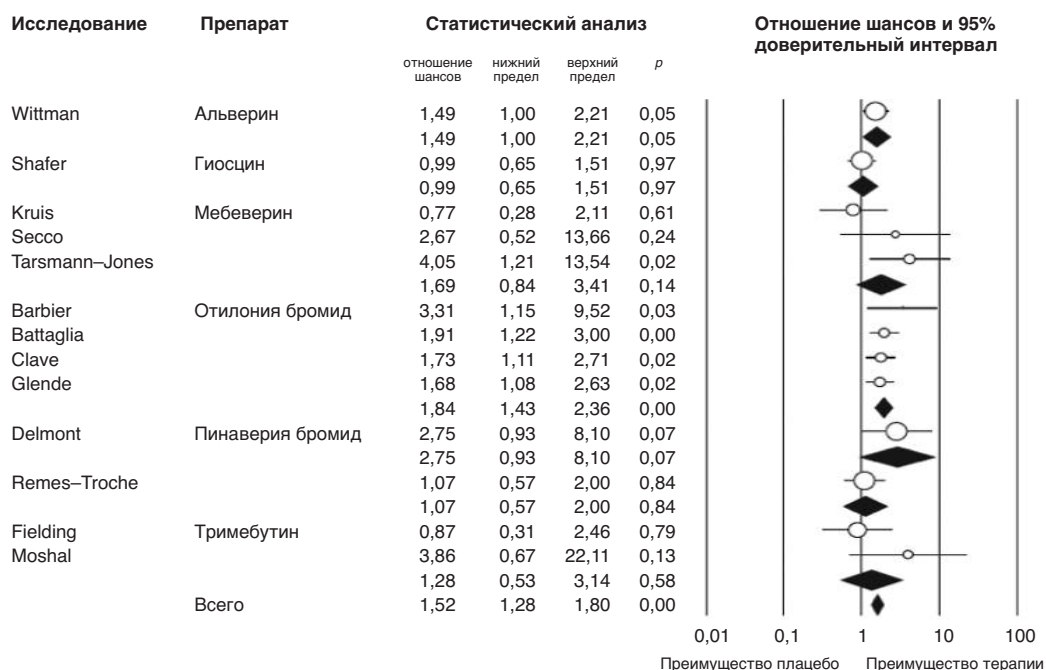
Как и все патологические состояния группы ФЗ ЖКТ, СРК – полиэтиологическое заболевание. Основной причиной развития расстройства принято считать нарушение координации между центральной нервной системой (ЦНС) и автономной нервной системой кишечника, обусловленное хроническим воздействием факторов внешней среды, стрессов при генетической предрасположенности пациента к этому расстройству. Считается, что СРК во многих случаях является своеобразной формой невроза, при которой ведущими клиническими симптомами становятся кишечные расстройства.

Повышение сократительной активности мышечного слоя стенки кишечника – спастическая активность – является основной причиной возникновения болей в животе при СРК, и она связана с висцеральной гиперчувствительностью рецепторного аппарата. В основе гиперсенситивности при СРК лежат дисфункционально-дисрегуляторные нарушения, которые наблюдаются в корковых и подкорковых центрах, вегетативной нервной системе, периферическом нейрорецепторном аппарате кишечника с системой нейротрансмиттеров и биологически активных веществ.

Определенное значение в патогенезе уделяется воспалению и нарушению иммунных процессов в кишечнике [14, 15]. В частности, установлена роль мастоцитов, энтероэндокринных клеток и дисбаланса ряда цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО-α), гистамин, серотонин, интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, что проявляется персистирующим субклиническим воспалением [16]. Медиаторы воспаления, вырабатываемые тучными клетками (гистамин, протеазы и серотонин) и Т-клетками (цитокины), влияют на энтеральную нервную систему и ЦНС, активность гладкомышечных клеток кишечника, что, в свою очередь, приводит к нарушениям моторики, кишечного транзита, болевому и диспепсическому синдромам [17]. Важную роль в регуляции моторики и болевой чувствительности в кишечнике играет увеличение количества серотониновых 5-HT-рецепторов и серотонинсодержащих энтерохромаффинных клеток. Комплексный патогенез СРК представлен на рис. 1 [18].

В РК-IV официальное признание получил синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome), характеризующийся наличием у пациента одновременно нескольких ФЗ ЖКТ [10]. В большинстве случаев (42–87%) встречается сочетание СРК и ФД [19]. Согласно РК-IV, ФД характеризуется ощущением переполнения после еды и ранним насыщением; наличием боли и причиняющего беспокойство чувства жжения в эпигастриальной области, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев при их общей продолжительности не менее полугода [20]. Существует 2 клинических варианта ФД – синдром боли в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром. Проявления последнего – дискомфорт в животе,

Рис. 2. Эффективность спазмолитиков в терапии абдоминальной боли по сравнению с плацебо. Кругами обозначено отношение шансов, горизонтальными линиями – 95% доверительный интервал; вертикальными линиями – различия в коэффициенте эффективности между спазмолитиками и плацебо. Общая эффективность каждого спазмолитика была рассчитана по методу R.Peto; на рисунке отмечена ромбом [40].



вздутие, тошнота – наиболее часто дополняют клиническую картину СРК. Поочередное доминирование симптомов каждого заболевания у пациента – характерная особенность синдрома перекреста [21].

Лечение больных с ФЗ ЖКТ включает общие мероприятия по нормализации образа жизни и питания, применение лекарственных препаратов и психотерапевтических методов лечения.

Медикаментозная терапия СРК строится, с одной стороны, на универсальном подходе (купирование болевого синдрома как ведущего симптома при всех типах СРК), с другой – на дифференцированном лечении разных вариантов синдрома – в зависимости от типа нарушений стула. В этом плане рекомендации, содержащиеся в РК-IV, также практически не отличаются от предыдущих.

В качестве средств медикаментозной терапии СРК используются спазмолитические средства, препараты, купирующие диарею/запор, прокинетики, антидепрессанты, агонисты 5-НТ₄-рецепторов, агонисты опиоидных рецепторов [8]. Большая часть препаратов относится к лекарственным средствам с симптоматическим действием. Клинические проявления СРК сохраняются по окончании терапии у 60% пациентов [22].

Терапия абдоминальной боли при СРК

Среди всех проявлений СРК абдоминальная боль является наиболее беспокоящим симптомом и существенно снижает качество жизни более чем у 29% пациентов [23, 24]. К средствам, рекомендованным для терапии боли при ФЗ ЖКТ, относятся спазмолитические препараты – мебеверин, пинаверия бромид, тримебутин.

Мебеверин – блокатор натриевых каналов, фенилэтиламинового производное резерпина, оказывающее расслабляющее действие на гладкую мускулатуру без атропиноподобного эффекта [25]. В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании с 5-НТ₃-антагонистом рамосетроном была показана высокая эффективность препарата в купировании болевого синдрома [26]. Исследования мебеверина с тримебутином выявили сопоставимую эффективность препаратов [27, 28].

По данным метаанализов, учитывающих результаты рандомизированных контролируемых исследований, клиническая эффективность мебеверина в уменьшении абдоминальной боли несущественно отличается от плацебо [29, 30]. Во всех исследованиях прием мебеверина сопровождался хорошей переносимостью; частота нежелательных эффектов не превышала таковую в группе плацебо [31].

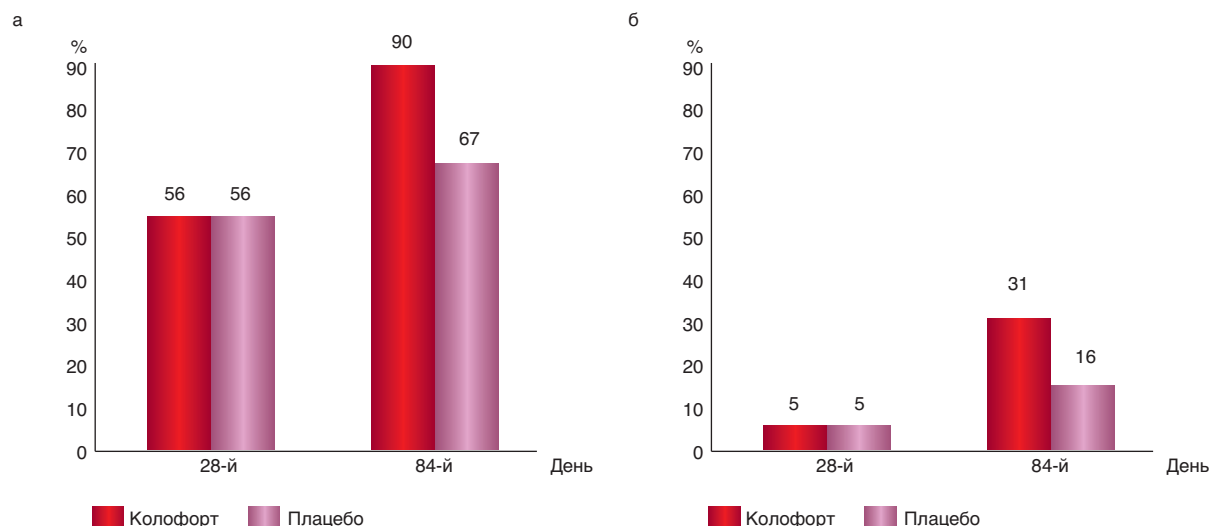
Пинаверия бромид – четвертичное аммониевое основание, ингибирующее вход кальция через каналы L-типа в гладких мышцах [32]. Рандомизированное контролируемое исследование пинаверия с участием пациентов с верифицированным, согласно РК-III, диагнозом СРК доказало его эффективность в купировании абдоминальной боли: через 4 нед уменьшение выраженности симптома отметили 62,4% пациентов [33]. Описано положительное влияние терапии пинаверием (в сочетании с симетиконом) на снижение выраженности боли при СРК [34]. По данным некоторых исследований, эффективность пинаверия бромидом превосходит действие других препаратов, используемых для терапии СРК. Сравнительное исследование пинаверия и тримебутина показало, что пинаверия бромид более эффективен ($p < 0,05$) в отношении абдоминальной боли и обладает лучшей переносимостью – 25% пациентов в группе тримебутина прекратили участие в исследовании, в то время как в группе исследуемого препарата этот показатель был меньше в 2,7 раза [35].

Тримебутин – агонист опиоидных m-, k-, s-рецепторов – обладает спазмолитической и антиноцицептивной активностью, повышает порог восприятия боли.

Анализ на основе 4 контролируемых исследований показал эффективность тримебутина в купировании боли по сравнению с плацебо [36]. Имеются противоречивые данные в отношении переносимости препарата: работы, посвященные безопасности тримебутина, сопровождаются сообщениями о частых аллергических реакциях (сыпь, крапивница, анафилаксия) [37–39].

В целом спазмолитические препараты достоверно уменьшают выраженность абдоминальной боли по сравнению с плацебо (рис. 2) [30, 40].

Рис. 3. Доля пациентов со снижением боли; а – на 30% и более, б – на 90% и более (%).



Частота нежелательных явлений при приеме спазмолитиков в среднем превышает плацебо всего на 4% (90% против 86%) [36].

Показано, что назначение спазмолитических препаратов – мебеверина, пинаверия и тримебутина, наряду с уменьшением боли в животе, приводит к улучшению качества жизни пациентов с разными вариантами СРК [27, 41]. Положительные изменения в показателях качества жизни не являются долгосрочными в связи с тем, что симптоматические средства однократно купируют проявления болевого синдрома и не влияют на частоту рецидивов [42].

Другим подходом к лечению абдоминальной боли является применение комплексных лекарственных средств, действующих на патогенетические механизмы СРК.

Колофорфт – оригинальный комплексный препарат, разработанный компанией «НПФ «Материя Медика Холдинг»», активными веществами которого являются релиз-активные антитела* к белку S-100 (P-A AT-S-100), ФНО-α (P-A AT-ФНО-α) и гистамину. Результаты доклинических и клинических исследований свидетельствуют о наличии у препарата анксиолитической, противовоспалительной и спазмолитической активности [43, 44]. Сочетание трех активных компонентов позволяет осуществлять комплексное воздействие на центральные и периферические звенья патогенеза СРК. По результатам многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования анальгетический эффект Колофорфта у пациентов со всеми вариантами СРК проявлялся значимым снижением абдоминальной боли. Болевой синдром уменьшился на 30% и более от исходной интенсивности через 4 нед лечения у 56% больных, а к моменту окончания терапии – у 90% (против 67% в группе плацебо; $\chi^2(1)=8,7; p=0,003$). Абдоминальная боль была полностью купирована к окончанию периода лечения (снижение интенсивности на 90% и более) у 31% участников группы Колофорфта; в группе плацебо таких больных было в 2 раза меньше (16%); рис. 3 [45]. Эффект препарата нарастал в процессе терапии – интенсивность абдоминальной боли к окончанию исследования (через 12 нед) была в 6 раз менее выраженной, чем через 4 нед терапии.

Влияние Колофорфта на абдоминальную боль привело к статистически значимому улучшению качества жизни (рис. 4). Показатель комплаентности был близким к 100%, пациенты отмечали хорошую переносимость препарата [45].

Рис. 4. Изменение суммарного балла опросника качества жизни (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life – IBS QL) у пациентов с СРК в течение терапии по сравнению с плацебо (баллы).

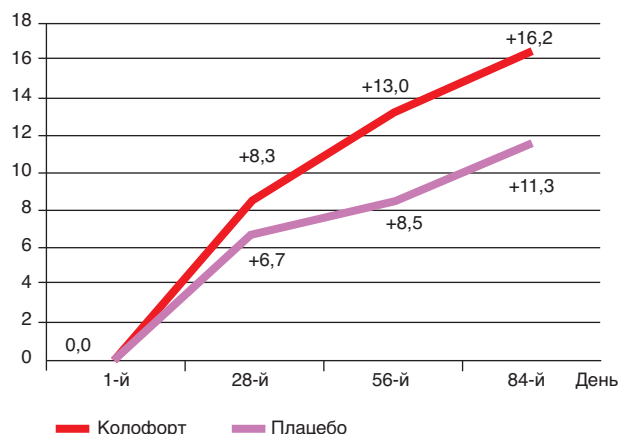
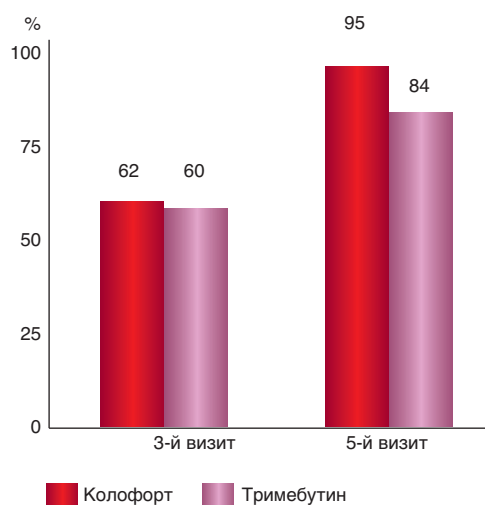


Рис. 5. Доля пациентов со снижением боли на 30% и более (%).



* Антитела, нанесенные на лактозу в виде смеси трех активных водно-спиртовых разведений субстанции, разведенной соответственно в 100¹², 100³⁰, 100²⁰⁰ раз.

После окончания лечения пациенты были включены в полугодовую наблюдательную программу; при этом учитывалось желание участников продолжать прием исходной терапии. Соотношение пациентов, согласившихся и отказавшихся принимать препарат в группе Колофорта, составило 4:1 соответственно (50% против 12%), в то время как в группе плацебо было получено соотношение 1:1 (18% против 16%); $p < 0,05$.

В сравнительном исследовании со спазмолитическим средством (тримебутин) к окончанию терапии в группе Колофорта у 95% пациентов было показано уменьшение боли на 30% и более. В группе тримебутина таких пациентов было на 11% меньше (критерий χ^2 : $\chi^2=4,4$; $p=0,0368$; критерий Фаррингтона–Мэннинга (nonferiority test): $z=3,7$; $p=0,0001$ (рис. 5) [46].

В целом терапия боли спазмолитическими препаратами симптоматического действия не всегда оказывается достаточно эффективной при СРК и требует дополнительного назначения антидепрессантов [47]. Во многом это связано с неспособностью спазмолитических средств влиять на основополагающие факторы патогенеза заболевания – нарушение взаимодействия головной мозг–ЖКТ, снижение порога восприятия боли висцеральными рецепторами. Вместе с тем одновременное назначение нескольких препаратов для лечения одного симптома приводит к полипрагмазии и повышает вероятность развития побочных эффектов. По результатам исследований, убедительной эффективностью и безопасностью в отношении абдоминальной боли у пациентов с СРК обладают комплексные препараты патогенетического действия.

Нарушение стула при СРК

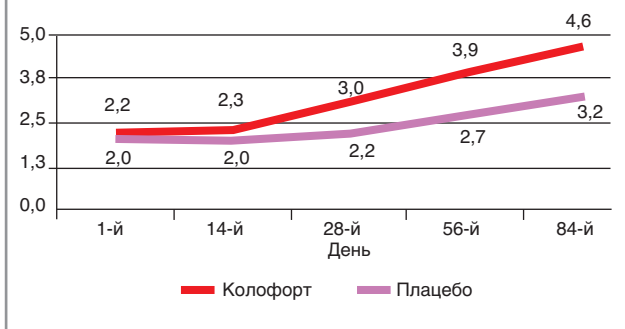
Для нормализации стула при СРК рекомендовано применение противодиарейных или слабительных средств, прокинетики и спазмолитических препаратов.

В качестве симптоматической терапии нарушений стула при СРК-Д используются препараты, замедляющие моторику кишечника, и адсорбирующие средства.

Лоперамида гидрохлорид – агонист опиоидных μ -рецепторов в миэнтеральном сплетении, снижающий тонус гладкой мускулатуры кишечника. Препарат способствует замедлению моторики кишечника, уменьшению скорости транзита и увеличению реабсорбции воды и ионов [48]. Имеются доказательства эффективности препарата в нормализации частоты и формы стула у пациентов с СРК-Д [49]. Вместе с тем показано, что лоперамид не влияет на симптом абдоминальной боли и даже может усиливать ночные болевые приступы [50]. В связи с этим лоперамид может быть рекомендован только в качестве средства для лечения безболевого диареи, которая практически не встречается при СРК [48]. По данным исследований, длительное лечение нарушений стула лоперамидом может привести к развитию хронического запора, нарушению микрофлоры кишечника [51, 52]. Лоперамид способен взаимодействовать с другими лекарственными средствами, влиять на ЦНС через связи с Р-гликопротеидом, вызывать привыкание и оказывать кардиотоксическое действие при увеличении дозы [50, 53, 54].

Диоктаэдрический смектит – адсорбирующий противодиарейный препарат, способствующий стабилизации слизистого барьера и уменьшению воспаления, вызванного провоспалительными медиаторами – ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-1 β [55]. Исследования подтвердили высокую эффективность диосмектита в купировании диареи у пациентов с СРК-Д. Рандомизированное двойное слепое контролируемое 8-недельное исследование с участием более 100 пациентов с подтвержденным диагнозом СРК обнаружило значительное уменьшение симптомов нарушения стула и абдоминальной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в группе диосмектита по сравнению с плацебо [56].

Рис. 6. Динамика частоты актов дефекации у пациентов с СРК-3 на фоне сравняваемой терапии (тримебутин) (количество в неделю).



В сравнительном исследовании с лоперамидом была продемонстрирована более высокая эффективность диосмектита в купировании боли ($p < 0,05$), вздутия живота ($p < 0,01$) и улучшении качества жизни ($p < 0,05$) [57].

Существует несколько классов слабительных средств – осмотические, солевые, смягчающие, стимуляторы перистальтики, увеличивающие объем каловых масс, активаторы хлорных каналов.

При СРК-3 наиболее часто применяются осмотические препараты. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного применения **полиэтиленгликоля** (ПЭГ) [58]. Рандомизированное контролируемое исследование и открытое исследование с участием пациентов с СРК-3 подтвердили эффективность ПЭГ в нормализации частоты и формы стула [59, 60]. В сравнительных исследованиях с лактулозой в группе ПЭГ наблюдалась более выраженная динамика частоты стула [61–63]. По результатам всех исследований у пациентов с СРК-3, принимавших осмотические слабительные, не было обнаружено значимого снижения интенсивности абдоминальной боли [59–63]. Более того, абдоминальная боль наряду с тошнотой и метеоризмом часто присутствовала среди побочных эффектов препарата [61–64].

Слабительные, относящиеся к группе **стимуляторов моторики**, – растительные препараты (сенна, ревень, крушина), пикосульфат натрия и бисакодил, – индуцируют секрецию воды, электролитов и активируют перистальтику толстой кишки. В двух крупных плацебо-контролируемых исследованиях эффективности стимуляторов моторики с участием 735 человек [65] интенсивность кишечной моторики в группе бисакодила увеличивалась по сравнению с плацебо в 3 раза, в группе пикосульфата натрия – в 2 раза [66, 67]. Имеются данные об усилении абдоминальной боли, возникновения вздутия и повышенного газообразования у пациентов с СРК в результате приема обозначенных слабительных [68].

Агонист 5-НТ $_4$ -рецепторов пруклоприд обладает длительным прокинетиическим эффектом в отношении СРК с преобладанием запора и, по некоторым данным, улучшает качество жизни [69, 70]. Имеются данные о том, что пруклоприд не всегда хорошо переносится пациентами – по результатам контролируемого исследования, среди побочных эффектов препарата (отсутствующих в группе плацебо) отмечаются умеренная/выраженная диарея и боль в животе [71].

Для нормализации стула при СРК также используются спазмолитические препараты, которые наряду с купированием боли способствуют восстановлению пассажа кишечника [36].

Применение пинаверия и мебеверина в исследовании показало существенное улучшение формы стула через 2 нед ($p < 0,01$) со значительным снижением количества актов дефекации ($p < 0,05$) и улучшением общего самочувствия у пациентов с СРК-Д [72]. В другом клиническом ис-

Рис. 7. Доля пациентов с нормализацией формы стула: а – с СРК-Д; б – с СРК-3 (%).

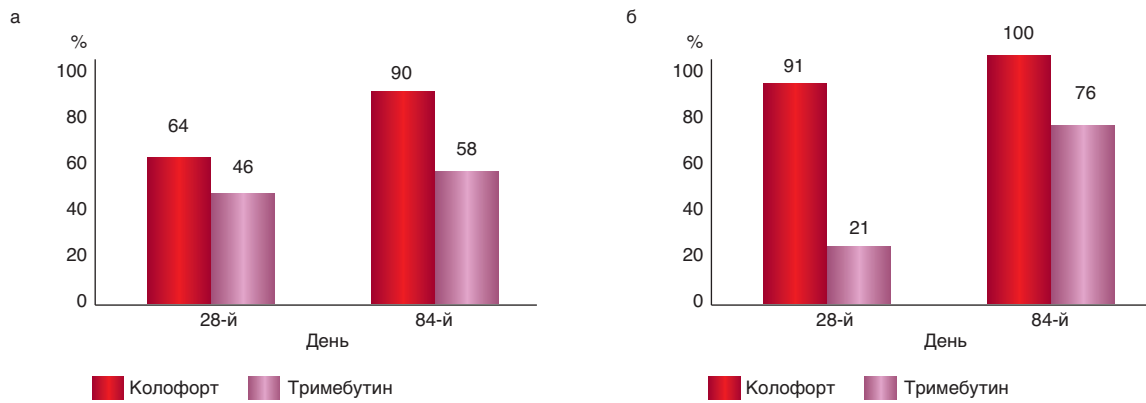


Рис. 8. Динамика уменьшения выраженности симптомов ФД в сравнении с плацебо по ВАШ: а – динамика интенсивности вздутия живота; б – динамика интенсивности тошноты и рвоты (баллы).

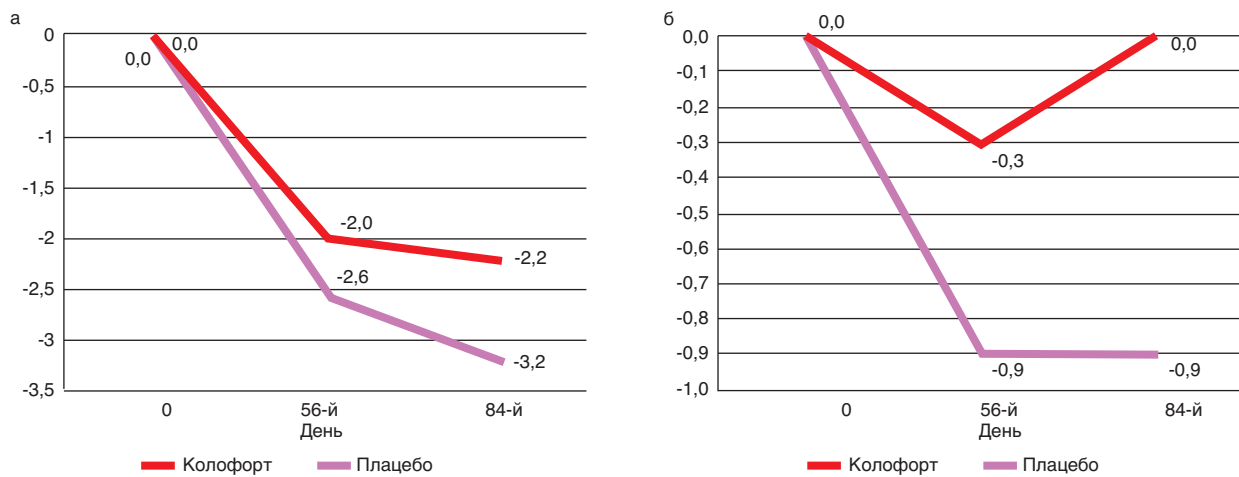
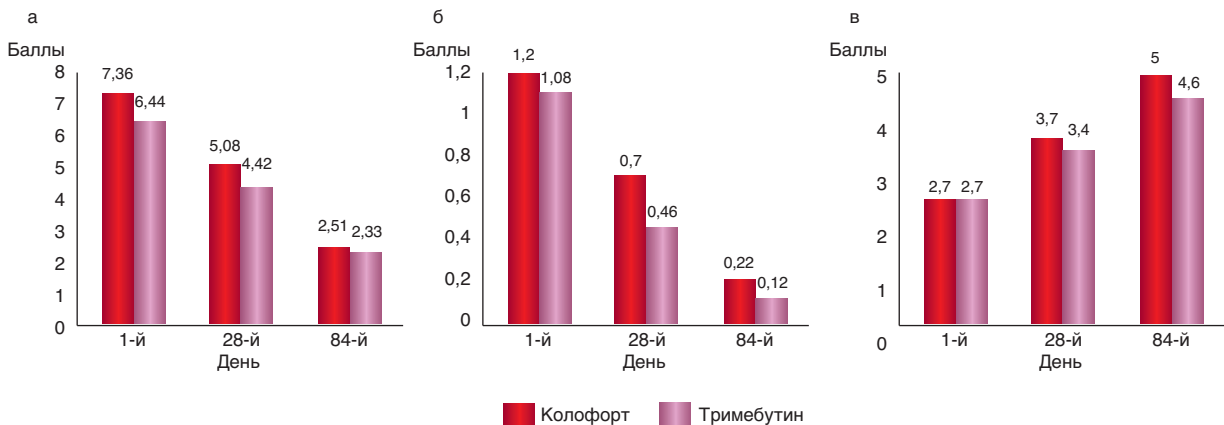


Рис. 9. Динамика уменьшения выраженности симптомов ФД в сравнении с тримебутином по ВАШ: а – динамика интенсивности вздутия живота; б – динамика интенсивности тошноты и рвоты; в – динамика выраженности дискомфорта (баллы).



следования была показана эффективность пинаверия в отношении частоты и консистенции стула у пациентов с СРК-3, СРК-Д и СРК-С [36].

Результаты применения тримебутина при нарушениях стула достаточно противоречивые. Имеются данные об эффективности тримебутина при гипокинетических и гиперкинетических формах нарушений моторной деятельности кишечника за счет действия на κ-рецепторы (угнетающие моторику) и μ-рецепторы (стимулирующие моторику) [37, 73, 74]. В то же время в метаанализе D.Lesbros-Pantoflickova и соавт. на основании двух клинических исследований сделан вывод о недостоверной эффективности

тримебутина в нормализации моторики кишечника и улучшении формы и частоты стула [75]. Указано, что прием данной группы средств (особенно у пациентов с СРК-3 и СРК-С) может спровоцировать или усилить констипацию.

Целесообразность применения спазмолитических препаратов в качестве средств для улучшения моторики при СРК сомнительна. Согласно систематическим обзорам, результаты большинства исследований, основанных на оценке динамики симптомов небольшого числа пациентов, не позволяют судить об эффективности спазмолитиков [31, 75].

Препарат Колофорт, влияя на все этапы патогенеза СРК, оказывает положительное действие на форму и частоту

стула у пациентов. По результатам многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования эффект препарата у пациентов с СРК-3 и СРК-Д проявлялся в первые 14 дней лечения. К окончанию лечения через 12 нед 96% пациентов с СРК-Д из группы Колофорта имели 5-й тип стула по Бристольской шкале (против 72% группы плацебо; $\chi^2(1)=5,5$; $p=0,02$); в том числе у 48% пациентов был нормальный тип стула (35% – 4-й тип, 13% – 3-й тип).

Частота стула в неделю в группе Колофорта по сравнению с исходным у пациентов с СРК-Д к окончанию терапии снизилась в 2 раза; в группе пациентов с СРК-3 – увеличилась в 1,8 раза и не зависела от приема дополнительных препаратов (противодиарейных или слабительных) [46]. В сравнительном исследовании с тримебутином было показано превосходство Колофорта в нормализации частоты стула к 3-й недели лечения. К окончанию терапии (через 12 нед) различия достигли максимального значения – средняя динамика количества актов дефекации у пациентов с СРК-3 в группе Колофорта была в 1,4 раза больше, чем в группе сравнения (рис. 6) [47].

В группе Колофорта 4 и 5-й тип стула к моменту окончания терапии наблюдался у 90% пациентов с СРК-Д, получавших исследуемый препарат, против 58% – в группе тримебутина (критерий Кохрана–Мантеля–Хенсзеля: $\chi^2=8,4$; $p=0,0038$; точный критерий Фишера: $p=0,0024$). Оценка динамики типа стула по Бристольской шкале у пациентов с СРК-3 также показала статистически значимое преимущество Колофорта по сравнению с тримебутином в нормализации типа стула (критерий Кохрана–Мантеля–Хенсзеля: $\chi^2=29,1$; $p=0,0001$) [47]. Положительная динамика в группе Колофорта была более выраженной: уже через 4 нед лече-

ния число пациентов с СРК-Д, отметивших улучшение, было в 1,3 раза больше, а пациентов с СРК-3 – в 1,4 раза больше. К окончанию терапии Колофорт оказался эффективнее тримебутина в отношении нормализации формы стула в группе пациентов с СРК-Д в 1,3 раза, а в группе пациентов с СРК-3 – в 1,5 раза (рис. 7).

В целом препараты разных групп, рекомендованные к приему при СРК, эффективны при нарушениях стула и хорошо переносятся пациентами. Тем не менее применение большинства средств не позволяет достичь устойчивой нормализации стула и не оказывает влияние на основной симптом СРК – абдоминальную боль. Новый подход к терапии СРК, заключающийся в использовании комплексных препаратов патогенетического действия, способствует купированию всех проявлений СРК независимо от его типа и предотвращает рецидив симптомов.

Синдром перекреста СРК и ФД

Определенную сложность представляет лечение пациентов с сочетанием ФД и СРК. Целью медикаментозной терапии при синдроме перекреста ФД и СРК являются устранение симптомов, обусловленных висцеральной гиперчувствительностью, повышение качества жизни пациентов и достижение длительной ремиссии с уменьшением потребности в приеме дополнительных лекарств. В качестве средств терапии рекомендуется использование препаратов, показавших свою эффективность в отношении как ФД, так и СРК, – агонистов опиоидных рецепторов (тримебутин) и растительных препаратов (STW 5) [76, 77]. При превалировании постпрандиальных симптомов ФД рекомендовано добавление к терапии прокинетиков –

антагонистов дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон) [21].

По данным метаанализа, тримебутин продемонстрировал эффективность в отношении симптомов ФД [78]. Согласно результатам сравнительных исследований со спазмолитическими препаратами, терапия тримебутином способствовала уменьшению выраженности симптомов ФД и СРК-Д. В отношении сочетания ФД с СРК-З тримебутин был неэффективен [79].

В доклинических исследованиях было установлено, что спиртовой экстракт лекарственных растений STW 5 снижал ацетилхолин и гистаминзависимую сократимость подвздошной кишки, обладал спазмолитическим эффектом, а чистый экстракт Iberis amara, наоборот, увеличивал значения базального тонуса и стимулировал сокращение атонических сегментов кишки. Наблюдаемые результаты позволили сделать вывод о двойном действии препарата, эффективного как при спастических, так и при гипотонических нарушениях моторики на фоне ФД и СРК [80, 81]. Результаты клинических плацебо-контролируемых рандомизированных исследований свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов ФЗ ЖКТ (боли в животе и нарушения стула) при приеме STW 5. Частота нежелательных явлений в исследуемой группе не превышала таковую в группе плацебо [77, 82]. В настоящее время относительно STW 5 нет данных о долгосрочной эффективности препарата и влиянии на частоту рецидивов.

Комплексный препарат Колофорт исследовался в отношении как ФД, так и СРК [45, 46]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании была показана эффективность Колофорта в отношении симптомов ФД. Через 12 нед терапии интенсивность вздутия живота и частота приступов тошноты по сравнению с плацебо в группе Колофорта уменьшились в 1,5 и 3 раза соответственно ($p < 0,0001$, $p < 0,03$); рис. 8.

Сходная динамика наблюдалась в сравнительном исследовании Колофорта с тримебутином. К окончанию терапии (через 12 нед) в группе Колофорта наблюдалось уменьшение интенсивности вздутия живота на 65,8% (в 1,5 раза) по сравнению с исходным; динамика в группе сравнения была менее выраженной ($p < 0,0001$); рис. 9, а [45].

Частота приступов тошноты также значительно уменьшилась в группе Колофорта – на 82% по сравнению с исходным ($p < 0,05$); рис. 9, б [46]. Пациенты, получавшие исследуемый препарат, в течение исследования реже испытывали беспокойство по поводу дискомфорта в животе. Через 12 нед терапии выраженность неприятных ощущений в эпигастрии уменьшилась на 45% в группе Колофорта и на 37%, в группе тримебутина по сравнению с исходным ($p < 0,001$); рис. 9, в.

Таким образом, терапия синдрома перекреста требует назначения препаратов, доказавших свою эффективность и безопасность в лечении симптомов двух ФЗ ЖКТ. Препарат для лечения СРК в сочетании с ФД должен не только способствовать краткосрочному купированию симптомов, но и предотвращать их рецидив. Наиболее соответствующим этим требованиям является комплексный препарат Колофорт, оказывающий влияние на все звенья патогенеза ФЗ ЖКТ.

Заключение

СРК – наиболее распространенное ФЗ ЖКТ, значительно снижающее качество жизни пациентов. Терапия СРК должна способствовать эффективному купированию симптомов, предотвращать рецидивы и возникновение коморбидности с другими ФЗ ЖКТ. При этом необходимо избегать феномена полипрагмазии и увеличения количества побочных эффектов. Применение лекарственных средств симптоматического действия – спазмолитических препаратов, препаратов, купирующих запор/диарею, про-

кинетиков и растительных экстрактов – оказывает временный эффект и не всегда приводит к улучшению состояния пациентов. В этой связи в качестве новых средств патогенетического действия целесообразно рассматривать комплексные препараты для решения проблемы ФЗ ЖКТ, в частности СРК, ФД, и их сочетания у одного пациента. Использование препарата Колофорт с доказанным действием на разные звенья патогенеза заболевания при лечении всех типов СРК продемонстрировало соответствие препарата основным клиническим задачам, решаемым при терапии заболевания. Применение Колофорта позволяет достичь эффективного купирования симптомов СРК и синдрома перекреста с хорошей переносимостью, что обеспечивает высокий уровень приверженности пациентов назначенной терапии.

Литература/References

1. Filipovic B, Forbes A, Tepes B. Current Approaches to the Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 4957154.
2. Андреев Д.Н., Заборовский А.В. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (1): 4–11. / Andreev D.N., Zaborovsky A.V. et al. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Ros. zhurn. gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2017; 27 (1): 4–11. [in Russian]
3. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part II: Lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009; 136 (3): 741–54.
4. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 203–2.
5. Kovacic K. Current concepts in functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27 (5): 619–24.
6. De Palma G, Collins SM et al. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol* 2014; 592: 2989–97.
7. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1311–7.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Резолюция Экспертного совета: Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника? *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (2): 101–4. / Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. et al. The resolution of Advisory council: How to improve treatment results functional dyspepsia and irritable bowel syndrome? *Ros. zhurn. gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2016; 26 (2): 101–4. [in Russian]
9. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: A survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (5): 599–608.
10. Drossman DA, Chang L et al. Rome IV, functional gastrointestinal disorders, disorders of gut-brain interaction. Fourth, The Rome Foundation, Raleigh (NC), 2016.
11. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (7): 712–21.
12. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–407.
13. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1262–79.
14. Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7 (3): 163–73.
15. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016; 22 (7): 2242–55.
16. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26 (7): 1036–48.
17. Martin-Viñas JJ, Quigley EM. Immune response in irritable bowel syndrome: A systematic review of systemic and mucosal inflammatory mediators. *J Dig Dis* 2016; 17 (9): 572–58.
18. Barbara G, Cremon C, Carini G et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 17 (4): 349–59.
19. Quigley EM et al. World Gastroenterology Organization global guidelines irritable bowel syndrome: a global perspective update September 2015. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50 (9): 704–13.
20. Stanghellini V, Chan FCL, Hasler WL et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380–92.

21. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. и др. Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Методические рекомендации для врачей. М.: РГА, 2011. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. et al. Diagnostics and treatment of functional dyspepsia. Recommendations for practician. M.: RGA, 2011. [in Russian]
22. Пахомова И.Г., Белоусова Л.Н. Синдром раздраженного кишечника. Новые возможности фармакотерапии. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. ПМЖ. Гастроэнтерология. 2014; 31: 2222–6. / Pakhomova I.G., Belousova L.N. Irritable bowel syndrome. Clinical guidelines and perspectives for treatment. RMZh. Gastroenterologia. 2014; 31: 2222–26. [in Russian]
23. Koloski NA, Boyce PM, Jones MP et al. What level of IBS symptoms drives impairment in health-related quality of life in community subjects with irritable bowel syndrome? *Qual Life Res* 2012; 21: 829–36.
24. Lembo T, Naliboff B, Munakata J et al. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1320–6.
25. Den Hertog A, Van den Akker J. Modification of alpha 1-receptor-operated channels by mebeverine in smooth muscle cells of guinea-pig taenia caeci. *Eur J Pharmacol* 1987; 138 (3): 367–74.
26. Lee KJ, Kim NY, Kwon JK et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. *Huh Motil* 2011; 23 (12): 1098–104.
27. Rahman MZ, Ahmed DS, Mahmuduzzaman M et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J* 2014; 23 (1): 105–13.
28. Lüttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr Med Res Opin* 1980; 6 (6): 437–43.
29. Darvish-Damavandi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (5): 547–53.
30. Ruepert L, Quarero AO, de Wit NJ et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 8: CD003460.
31. Heading R, Bardha K, Hollerbach S et al. Systematic review: the safety and tolerability of pharmacological agents for treatment of irritable bowel syndrome – a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 207–36.
32. Malysz J, Faraway LA, Christen MO et al. Pinaverium acts as L-type calcium channel blocker on smooth muscle of colon. *Physiol Pharmacol* 1997; 75 (8): 969–75.
33. Zheng L, Lai Y, Lu W. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (7): 1285–92.
34. López-Alvarenga JC, Sobrino-Cossío S, Remes-Troche JM et al. Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: an analysis with pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg po bid. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78 (1): 21–7.
35. Di Simone A et al. Translation: Pinaverium in the treatment of irritable bowel syndrome. *Min Diet Gastr* 1981; 27: 579–84.
36. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (3): 355–61.
37. Минущкин О.Н., Елизаветина Г.А. Патофизиология абдоминальной боли. Современные подходы к терапии моторных нарушений. Эффективная фармакотерапия 2012; 25: 20–7. / Minushkin O.N., Elizavetina G.A. Abdominal pain pathophysiology. Modern approaches to motor dysfunction treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012; 25: 20–7. [in Russian]
38. Lee SY, Kim MY, Kang SY et al. A case of trimebutine-induced anaphylaxis. *Allergol Int* 2011; 60 (4): 555–6.
39. Reyes JJ, Fariña MC. Allergic contact dermatitis due to trimebutine. *Contact Dermatitis* 2001; 45 (3): 164.
40. Martínez-Vázquez MA et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Revista Gastroenterología México* 2012; 77 (2): 82–90.
41. Hou X, Chen S, Zhang Y et al. Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), Assessed Using the IBS–Quality of Life (IBS-QOL) Measure After 4 and 8 Weeks of Treatment with Mebeverine Hydrochloride or Pinaverium Bromide: Results of an International Prospective Observational Cohort Study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Invest* 2014; 34 (11): 783–93.
42. Brandt LJ, Chey WD et al. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (1): 1–35.
43. Зуева Е.П., Крылова С.Г., Гурьянова Н.Н. Экспериментальное исследование спазмолитической активности препарата Колофорт у мышей. XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 2012; с. 380. / Zueva E.P., Krylova S.G., Gurianova N.N. Experimental study of Kolofort antispasmodic activity at mice. XIX Rossiisky natsionalny congress “Chelovek i lekarstvo” 2012; p. 380. [in Russian]
44. Родионова Н.Н., Горбунов Е.А., Мысливец М.А. Влияние препарата Колофорт на моторно-эвакуаторную функцию желудка: результаты доклинического исследования. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 2014; с. 317. / Rodionova N.N., Gorbunova E.A., Myslivets M.A. Effect of Kolofort on gastric motor function: preclinical study results. XXI Rossiisky natsionalny congress “Chelovek i lekarstvo” 2014; p. 317. [in Russian]
45. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ. Гастроэнтерология. 2014; 1: 36–43. / Avalueva E.B., Adasheva T.V., Andrianova E.N. et al. The Effectiveness and Safety of Kolofort in Irritable bowel syndrome therapy: a multicenter randomized double-blind CCT. *Gastroenterologia*. 2014; 1: 36–43. [in Russian]
46. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 19–26. / Maev I.V., Samsonov A.A., Yashina A.V. et al. Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (a comparative study). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 19–26. [in Russian]
47. Chen L, Ilham SJ, Feng B. Pharmacological Approach for Managing Pain in Irritable Bowel Syndrome: A Review Article. *Anesth Pain Med* 2017; 7 (2): 427–47.
48. Regnard C, Twycross R, Mihalyo M et al. Loperamide. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 319–23.
49. Lacy BE. Diagnosis and treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Int J Gen Med* 2016; 11 (9): 7–17.
50. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Warns about Serious Heart Problems with High Doses of the Anti-diarrheal Medicine Loperamide (Imodium), Including from Abuse and Misuse [On line], 2016. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm504617.html>
51. Douma JA, Smulders YM. Loperamide for acute infectious diarrhea. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015; 159: A9132.
52. Nelson JM, Griffin PM, Jones TF et al. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection in FoodNet Sites. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (9): 1130–2.
53. Kreisli WC, Liow JS, Kimura N et al. P-glycoprotein function at the blood-brain barrier in humans can be quantified with the substrate radiotracer 11C-N-desmethyl-loperamide. *J Nucl Med* 2010; 51 (4): 559–66.
54. Wu PE, Juurlink DN. Clinical Review: Loperamide Toxicity. *Emerg Med* 2017; 70 (2): 245–2.
55. Mahraoui L, Heyman M, Plique O et al. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumor necrosis factor- α . *Gut* 1997; 40: 339–43.
56. Chang FY, Lu CL, Chen CY et al. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2266–72.
57. Dumitrascu DL, Stanculete M, Mitrea I et al. The effect of two anti-diarrhoeal drugs on the psychosocial adjustment to illness in chronic functional diarrhea. *Rom J Intern Med* 2004; 42 (1): 191–7.
58. Tack J, Müller-Lissner S et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation – European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23 (8): 697–710.
59. Awad RA, Camacho S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2010; 12: 1131–8.
60. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1508–15.
61. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7 (7): CD007570.
62. Candy D, Edwards D, Geraint M. Treatment of Faecal Impaction with Polyethylene Glycol Plus Electrolytes (PGE+E) Followed by a Double-blind Comparison of PEG+E Versus Lactulose as Maintenance Therapy. *J Pediatric Gastroenterology Nutrition* July 2006; 43 (6): 65–70.
63. Khoshoo V, Armstead C, Landry L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 191–6.
64. Greenslade R. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Int J Nurs Pract* 2017; 23: 125–34.
65. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut* 2011; 60: 209–18.
66. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 897–903.

67. Kamm MA, Müller-Lissner S, Wald A et al. Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl. *Gastroenterology* 2010; 138 (1): 228.
68. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives/ *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1201–9.
69. Шептулин А.А. Прукалоприд в лечении хронических запоров функциональной природы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012; 22 (1): 9–13. / Sheptulin A.A. Prucalopride in treatment of functional chronic constipation. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2012; 22 (1): 9–13. [in Russian]
70. Sajid MS, Hebbbar M, Baig MK et al. Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 22 (3): 412–22.
71. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21 (12): 1256–117.
72. Lu CL, Chen CY, Chang FJ et al. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 925–30.
73. Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Мед. совет.* 2016; 19: 82–6. / Trukhan D.I., Grishechikina I.A., Bykhovtsev N.A. Trimebutine in the treatment of Irritable Bowel Syndrome and Other Functional Gastrointestinal disorders. *Med. sovet.* 2016; 19: 82–6. [in Russian]
74. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2008; 5: 12–6. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Options of trimebutine application in treatment of irritable bowel syndrome. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2008; 5: 12–6. [in Russian]
75. Lesbros-Pantofflickova D, Michetti P, Fried M et al. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1253–69.
76. Aktas A, Caner B, Ozturk F et al. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med* 1999; 13: 231–4.
77. Ottilinger B, Storr M, Malfertheiner P et al. STW 5 (Iberogast®) — a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wschr* 2013; 163: 65–72.
78. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (3): 304–10.
79. Zhong YQ et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2007; 46 (11): 899–902.
80. Simmen U, Kelber O et al. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 2006; 13: 51–55B.
81. Ammon HP, Kelber O, Okpanyi SN. Spasmodic and tonic effect of Iberogast (STW 5) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine* 2006; 13 (5): 67–74.
82. Melzer J, Rösch W, Reichling J et al. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 11 (12): 1279–87.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Самсонов Алексей Андреевич – д-р мед. наук, проф., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Лобанова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Михеева Ольга Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием диагностики, реабилитации и апитерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина». E-mail: o.mihееva@mknc.ru

Яшина Александра Валерьевна – ассистент, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Аксельрод Анна Григорьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Неинвазивные и лабораторные методы диагностики алкогольной болезни печени: литературный обзор

Кузма Фади^{1✉}, Ч.С.Павлов², А.А.Усанова¹, Д.В.Глушенков², Е.А.Кузнецова², М.Ч.Семенистая²

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева». 430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ fadykuzma@mail.ru

В статье представлен обзор публикаций по диагностике алкогольной болезни печени, в частности неинвазивных методов как важного компонента диагностического поиска данного заболевания.

Ключевые слова: неинвазивные методы, сывороточные маркеры, алкогольная болезнь печени, фибротест, Фибромете, эштест.

Для цитирования: Кузма Фади, Павлов Ч.С., Усанова А.А. и др. Неинвазивные и лабораторные методы диагностики алкогольной болезни печени: литературный обзор. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 27–32. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.27-32

REVIEW

Noninvasive and laboratory methods of diagnosis alcoholic liver disease: literature review

Kuzma Fady^{1✉}, Ch.S.Pavlov², A.A.Usanova¹, D.V.Glushenkov², E.A.Kuznetsova², M.Ch.Semenistaya²

¹N.P.Ogarev National Research Mordovia State University. 430005, Russian Federation, Saransk, ul. Bol'shevistskaia, d. 68;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉ fadykuzma@mail.ru

Abstract

The purpose of this review is systematization of the information regarding the diagnostic tools for alcoholic liver disease, in particular the noninvasive methods as a component of the diagnostic process for this disease.

Key words: noninvasive methods, serum markers, alcoholic liver disease, fibrotest, Fibrometer, ashtest.

For citation: Kuzma Fady, Pavlov Ch.S., Usanova A.A. et al. Noninvasive and laboratory methods of diagnosis alcoholic liver disease: literature review. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 27–32. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.27-32

Употребление алкоголя широко распространено в современном мире и в ряде стран рассматривается как часть национальной культуры. В печени метаболизируется более 90% этанола, и в условиях избыточного употребления именно этот процесс лежит в основе ее поражения. Выделяют 2 основных пути переработки алкоголя в печени с участием алкогольдегидрогеназы и CYP2E1 (изофермент цитохрома P450) [1]. Оба пути преобразуют этанол в ацетальдегид, который играет основную роль в повреждении печени.

Алкогольная жировая болезнь печени (АБП) занимает лидирующую позицию среди болезней печени как самостоятельная нозологическая форма или в ассоциации с другими повреждающими факторами, такими как ожирение, вирусы гепатитов, аутоиммунные факторы, а ее лечение требует огромных средств, более 300 млрд дол. США в год. АБП – общемировая проблема: примерно 5% от всего населения США и Германии употребляют алкоголь в количествах, характерных для высокого риска развития заболевания печени и около 7% населения Южной Кореи по опросам национального корейского комитета здоровья и питания [2, 3]. В России, которая занимает 4-е место в рейтинге по уровню потребления алкоголя на душу населения [4], каждый год регистрируется 14 тыс. смертей, связанных с АБП, а доля алкоголизма в структуре общей смертности составляет от 11,9 до 23,4% [5]. Употребляют алкоголь в опасных для здоровья дозах 1/3 мужчин трудоспособного возраста Российской Федерации [6].

Одно из основных последствий повреждающего действия алкоголя на печень – запуск процесса фиброгенеза – универсальный патофизиологический процесс, характери-

зующийся избыточным отложением экстрацеллюлярного матрикса в результате увеличения синтеза его компонентов и уменьшения скорости их разрушения [7]. Длительная избыточная продукция фиброзной ткани приводит к формированию цирроза печени и его классическим морфологическим признакам: широкие фиброзные поля, нарушение архитектоники органа и наличие регенераторных узлов [8].

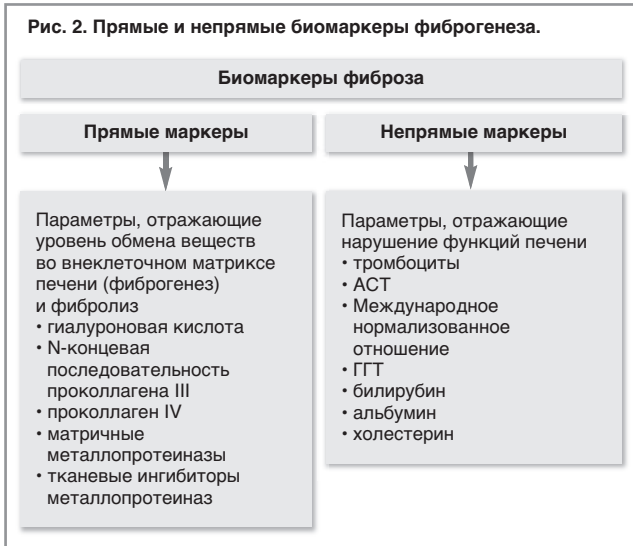
Диагностика алкогольной болезни печени

На сегодняшний день биопсия печени (БП) продолжает рассматриваться в качестве «золотого стандарта» при определении активности и стадии поражения ткани и оценке эффективности проводимой терапии АБП [9, 10]. Метод имеет ряд ограничений для широкого внедрения в клиническую практику: отсутствие нормативных документов, регламентирующих проведение манипуляции; дефицит квалифицированных морфологов, способных объективно описать и дать количественную оценку морфологическим признакам; инвазивный характер процедуры и потенциальный риск развития осложнений, который напрямую зависит от опыта врача, проводящего биопсию [11].

Широкая распространенность, серьезные осложнения АБП и ряд ограничений морфологического метода делают весьма актуальным вопрос разработки и внедрения неинвазивных методов диагностики алкогольного поражения печени.

Неинвазивные методы можно подразделить на 2 большие группы (рис. 1):

1. Сывороточные маркеры и другие лабораторные тесты.
2. Методы визуализации.

Рис. 1. Методы диагностики алкогольного поражения печени.**Рис. 2. Прямые и непрямые биомаркеры фиброгенеза.****Рис. 3. Сывороточные маркеры.**

Сывороточные маркеры фиброза. В клинике используют 2 вида маркеров фиброгенеза в печени: прямые и непрямые маркеры (рис. 2, 3) [7].

Прямые маркеры: представляют собой фрагменты компонентов печеночного матрикса, вырабатываемые звездчатыми клетками печени в ходе фиброгенеза, и молекул, участвующих в регулировании прогресса и регресса фиброза.

К ним относятся:

- гиалуриновая кислота – единственный сывороточный маркер, показывающий значительную корреляцию с гистологическими результатами фиброза [12];
- проколлагены I и III;
- тканевые или эндогенные ингибиторы металлопротеиназ;
- матричные металлопротеиназы.

Непрямые маркеры: биохимические показатели, отражающие функциональное состояние печени, не имеющие прямой связи с уровнем отложения внеклеточного матрикса и косвенно позволяющие судить о стадии фиброза. Простые – формулы пересчета (доступны в Интернете), которые имеют низкую чувствительность и специфичность, позволяют исключить цирроз. Более сложные – ряд

показателей, связанных в интегральную функцию (патентованные диагностические панели), позволяют дифференцировать стадии фиброза.

К ним относятся следующие показатели:

Количество тромбоцитов. Фиброз печени может приводить к тромбоцитопении из-за нарушения синтеза тромбопоэтина (thrombopoietin) и/или из-за секвестрирования тромбоцитов в увеличенной селезенке, и это снижение уровня тромбоцитов рассматривается как признак цирроза [13]. Показано, что количество тромбоцитов может дискриминировать стадию фиброза F4 от стадий F1–F3 у 75–80% пациентов [14].

γ-Глутамилтрансфераза (ГГТ). Значение этого показателя отображает ферментативную активность с чувствительностью и специфичностью более 70% [4]. Однако повышение уровня этого показателя также наблюдается на фоне патологии билиарной системы, сердечной патологии, приема некоторых препаратов и др. Также чувствительность данного показателя резко снижается на более поздних стадиях болезни [5].

Аспаратаминотрансфераза (АСТ). Повышается при тяжелом алкогольном гепатите, но как правило этот показатель редко бывает более 300 Е/л. У 70% больных невирусным гепатитом соотношение АСТ/аланинаминотрансфераза (АЛТ) может быть больше 2 [11]. На стадиях цирроза показатели трансаминазы могут нормализоваться, а уровень АЛТ будет немного увеличен.

Билирубин. Уровень прямого билирубина может повышаться при АБП на фоне цирроза печени и тяжелого стеатогепатита [15]. Также нужно отметить изменения в обмене железа и уровень железа протеинов, которые нужно дифференцировать с наследственным гемохроматозом.

Анализ крови у больных АБП также показывают некоторые изменения, такие как увеличение объема клетки эритроцита в прямой корреляции с уровнем трансаминазы. Комбинация этих показателей (ГГТ, средней объем эритроцитов, иммуноглобулин А, карбогидрат-дефицитный трансферрин и соотношение АСТ/АЛТ) повышает диагностическую точность АБП с чувствительностью и специфичностью более 90% [15].

Диагностические панели

На сегодняшний день известны диагностические панели, состоящие из комплекса показателей, связанных в дискриминантную функцию.

Фибротест. Имеет большой диагностический потенциал в оценке фиброза у пациентов (АБП), достигающий 0,8 [16], и включает изменения в показателях: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТ, аполипопротеин А1 и билирубин с учетом возраста и пола [17].

При исследовании 221 пациента с АБП, доказанной биопсией, и в сравнении значения маркеров фибротеста диагностическая точность теста варьировалась от 0,29 (для пациентов с показателем F0) до 0,88 (у пациентов с показателем F4). Высокую чувствительность показал тест при выраженной стадии цирроза F4 – 0,95 [18].

Фиброметр. Доступен на коммерческой основе в компании BioLiveScale (Angers, Франция). Для оценки фиброза при вирусных гепатитах предлагается тест Fibrometer, при метаболической стеатопатии (metabolic steatopathy) – Fibrometer STест и при алкогольных заболеваниях печени – FibrometerA, который комбинирует ГГТ, альфа-2-макроглобулин, гиалуриновую кислоту с учетом возраста, имеет похожую диагностическую точность для АБП (0,962) [19]. При разработке этого теста для выбора наиболее оптимальной комбинации маркеров изучали 51 сывороточный маркер и сопоставили картины их активности со стадиями фиброза. По мнению авторов, разработанная ими панель по своей чувствительности и специфичности превосходит такие тесты, как Fibrospect, ELFG, APRI и Forns scores [20].

Нерасcore. Комбинирует билирубин, ГГТ, гиалуроновую кислоту, альфа-2-макроглобулин с учетом возраста и пола. Согласно исследованиям, его диагностическое значение и точность не отличались от FibrometerA или Fibrotest и имели более высокую точность, чем непатентованные биомаркеры (APRI, Forns, FIB4) [16].

Эштест. Предназначен для диагностики алкогольного гепатита у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Включает альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ, общий билирубин, АЛТ и АСТ, связанные в дискриминантную функцию [7].

В поиске ответа на сложный вопрос, какая фиброзная панель лучше при диагностике АБП, Fibrotest, Fibrometer, Нерасcore и другие тесты сравнивались у 218 пациентов с АБП. Показано, что при диагностике выраженного фиброза и цирроза эффективность Fibrotest, FibrometerA и Нерасcore была выше, чем у «непатентованных» тестов APRI, Forns и FIB-4. Наиболее точным и прогностически значимым был Fibrotest. Как считают авторы (разработчики Fibrotest), «у пациентов с алкогольными заболеваниями печени тесты FibrometerA и Нерасcore не улучшают диагностических и прогностических значений, которые имеет Fibrotest» [20]. Помимо их диагностической эффективности в скрининге фиброза эти тесты показывают возможность прогнозирования смертности, связанной с заболеваниями печени, как показали исследования больных АБП, которые находились под наблюдением в течение более чем 8 лет, где показатели выживания были коррелированными с показателями неинвазивной оценки фиброза [16].

Методы визуализации печени (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография – МРТ, ультразвуковое исследование – УЗИ). Преимуществами этих методов являются их доступность, неинвазивность, удобство применения для скрининга на ранних этапах поражения печени. Использование рутинного УЗИ с целью оценки стадии фиброза имеет низкую чувствительность и специфичность, особенно на ранних стадиях его развития. То же самое относится к диагностике степени стеатоза – не ниже 20–30% объема ткани печени [21]. МРТ имеет лучшие показатели диагностической точности, однако метод дорогостоящий и мало доступен для поликлинической практики [21].

Эластография

Термин «эластография» (от лат. elasticus – упругий) впервые предложили в 1991 г. врачи-исследователи из Хьюстона [22]. Физической основой эластографии является модуль упругости Юнга, который характеризует свойства мягких тканей сопротивляться растяжению/сжатию при упругой деформации. Существуют разные формы расчета модуля упругости Юнга, на основе которых эластография подразделяется на компрессионную и эластографию сдвиговой волны (real-time elastography – RTE); [23].

Компрессионная эластография дает возможность оценки деформации тканей (strain elastography – SE) и оценки отношения величин деформации в разных участках области исследования (strain rate – SR). Метод качественной оценки упругих свойств тканей основан на уравнении: $E = \sigma / \epsilon$, E – модуль упругости Юнга, σ – величина компрессии, ϵ – относительная деформация столбика ткани. Данный метод используется для исследования поверхностно расположенных органов. Исследование проводят линейным датчиком с применением компрессии (σ), способствующей деформации тканей. Более упругий, твердый объект уменьшается в объеме меньше, чем менее упругий, мягкий [24]. Информативность метода снижается, если не выполняется обязательное условие – неподвижная твердая поверхность (рис. 4) [25].

Динамическая эластография (эластография сдвиговой волны). С точки зрения физики сдвиговая волна – упругая поперечная волна (в отличие от продольной ультразвуковой), которая вызывает смещение частиц среды перпендикулярно направлению распространения волны. Методика базируется на уравнении: $E = 3 \cdot \rho \cdot C^2$, где E – модуль упругости Юнга (Pa), C – скорость сдвиговой волны (м/с), ρ – плотность вещества (кг/м^3) [24]. Скоростные показатели прямо пропорциональны показателям упругости ткани. Следовательно, чем выше упругость, тем выше скорость.

Существуют 2 способа генерации волн:

1. Механический способ: к нему относится аппарат фиброскан (рис. 5).

2. Электронный способ: к нему относятся такие аппараты, как Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция) и Ultima (Радмир, Украина).

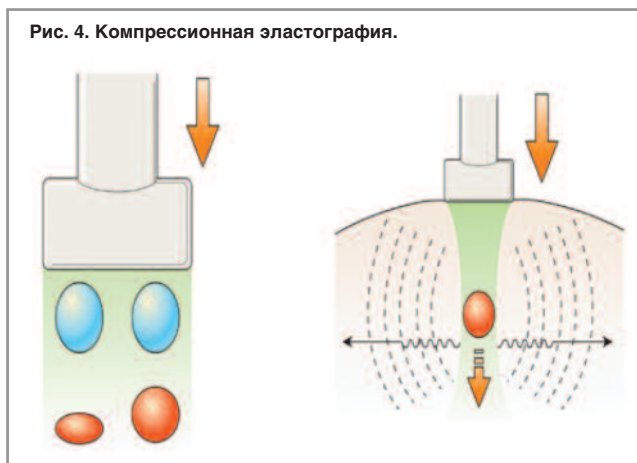


Рис. 5. Аппарат Фиброскан.



Динамическая эластография с применением:

- механического импульсного или вибрационного давления, с использованием сдвиговых волн, возникающих при этом (транзистентная эластография – transient elastography – TE);
- акустического радиационного давления (ARFI), создаваемого длинным ультразвуковым сигналом и оценкой получающихся продольных деформаций;
- акустических радиационных импульсов давления (ARFI), создаваемых ультразвуковыми сигналами, сфокусированными на разную глубину, с использованием оценки скорости сдвиговых волн (shear wave elastography – SWE).

Иногда используется термин «вибрационная эластография» (виброэластография, вибросоноэластография, виброакустография). Методы вибрационной эластографии в основном схожи с названными методами динамической эластографии и используют аналогичные способы воздействия на ткани и алгоритмы обработки. Следует сказать, что компрессионные методы позволяют получать только качественные (или сравнительные количественные) характеристики жесткости тканей, в то время как методы с использованием сдвиговых волн дают возможность оценивать количественно модуль Юнга. Поэтому методы на основе сдвиговых волн объединяются общим названием – эластометрия.

Преимущества и ограничения метода

Простота выполнения исследования, которое не ограничивает трудоспособности пациентов, не требует значительных временных и материальных затрат (в среднем занимает 5–7 мин, для его проведения не требуются дополнительные расходные материалы, кроме геля для УЗИ).

Ограничениями к проведению исследования являются избыточная масса тела, асцит, узкие межреберные промежутки. При наличии асцита распространение механической волны на ткань печени через слой жидкости невозможно. Однако асцит у пациентов с хроническими диф-

фузными заболеваниями печени может являться признаком декомпенсированного цирроза печени, что делает сомнительным необходимость и значимость проведения эластографии у таких пациентов. Выполнение процедуры эластографии стандартным датчиком бывает затруднено, если у пациента узкие межреберные промежутки. Однако доля таких пациентов относительно невелика. В настоящее время для таких случаев производятся датчики с меньшим диаметром чувствительного элемента.

Пороговые значения и корреляция показателей кратковременной эластографии с результатами пункционной биопсии печени

Общепринятых «пограничных значений» плотности ткани печени при разных стадиях фиброза печени в настоящее время нет [26, 27]. Разные группы авторов предлагают различные пороговые уровни для дифференцированной оценки выраженности фиброза печени.

Количество исследований, проведенных с участием больных АБП, составляет лишь небольшой процент работ в этой области [28].

Метаанализ Ч.С.Павлова и соавт., посвященный анализу результатов 14 исследований с участием 834 пациентов, где использовались 9 разных пороговых значений, начиная с 7,15 до 34,9 кПа [27, 26], показал, что для прогнозирования стадии F2 и более чувствительность эластографии варьируется от 75 до 100% и специфичность – от 80 до 100%, в то время как пороговые значения в большинстве анализируемых исследований составили около 7,5 кПа (диапазон от 7,0 до 7,8 кПа).

В наше когортное проспективное исследование, проведенное на базе НИО инновационной терапии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» и гастроэнтерологического отделения МРКБ в г. Саранск, включены 90 пациентов (19 женщин и 71 мужчина). Всем пациентам был поставлен диагноз на основании анамнеза – злоупотребление алкоголем более 5 лет (в дозах 24 г/сут для мужчин и 8–16 г/сут для женщин). Всем пациентам диагноз подтвержден гистологическими данными, полученными при пункционной БП, которая была проведена в кабинете биопсии Клиники им. В.Х.Василенко профессором Ч.С.Павловым и кандидатом медицинских наук Ш.А.Ондосом. Оценка выраженности фиброза печени в образцах печеночной ткани была произведена с помощью системы «METAVIR». Все морфологические исследования проведены доцентом кафедры патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Т.П.Некрасовой.

Участникам проводилась эластография на аппарате Фиброскан (Echosens-2009). Путем сопоставления данных, полученных при непрямой эластографии, и результатов гистологического исследования биоптатов печени определены «пороговые» значения, рекомендованные в клинических рекомендациях по неинвазивной диагностике заболеваний печени (EASL, 2015) для оценки стадии фиброза у пациентов с АБП. Сравнительная оценка результатов эластометрии и данных БП проводилась слепым методом.

Были выявлены следующие результаты (см. таблицу): F0 стадия фиброза печени выявлена у 2 пациентов; F1 – не выявлена. F2 – у 3; F3 – у 4; F4 – у 81 пациента.

Стадия F0: малое число больных.

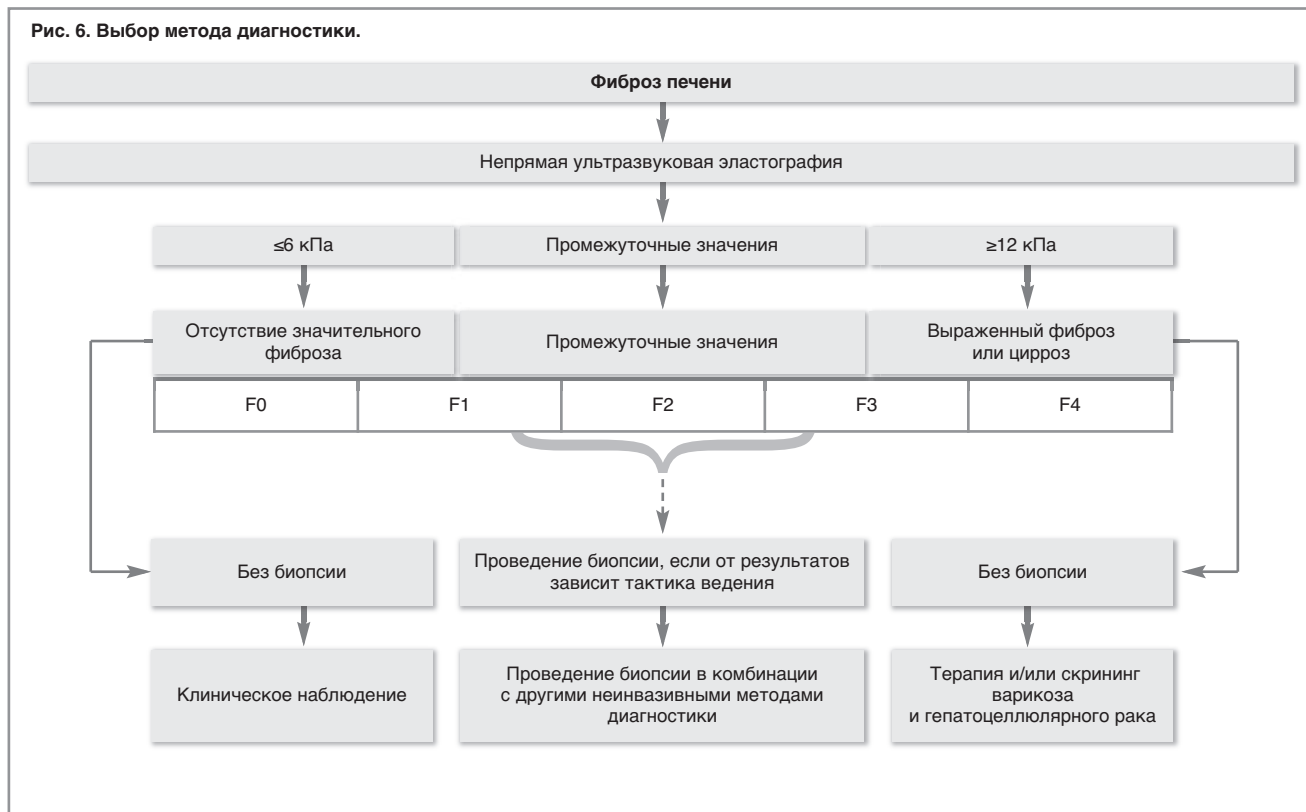
Стадия F2: диагностическая точность – 95,5%, чувствительность – 33%, специфичность – 97,7%, отрицательное отношение правдоподобия (ОП-) 0,685; положительное отношение правдоподобия (ОП+) 14,34.

Стадия F3: диагностическая точность – 94,4%; чувствительность – 33%; специфичность – 96,5%; ОП- 0,694, ОП+ 9,428.

Стадия F4: диагностическая точность при 88,8%, чувствительность – 92,7%, специфичность – 42%, ОП- 0,173; ОП+ 1,598.

Гистологические данные		Показатели прямой эластографии			Диагностическая точность, %
Стадия фиброза	Число больных	Число больных с данной стадией фиброза по эластографии	Число больных с истинно положительными результатами	Показатели непрямой эластографии (кПа)* Standard deviation	
F0	1	2	1	5,30	89
F1	0	0	–	–	–
F2	3	3	1	10,9±2,84781	95,5
F3	3	4	1	8,95±7,99031	94,4
F4	83	81	77	51,94531±21,02564	88

Рис. 6. Выбор метода диагностики.



Совпадение стадии фиброза, определенной по результатам непрямо́й эластографии, с результатами морфологического исследования биоптата печени наблюдалось у 80 из 90 обследуемых пациентов. Таким образом, суммарная диагностическая точность метода составила 89%. Сравнение результатов непрямо́й эластографии с существующим в настоящее время «золотым стандартом» оценки выраженности фиброза печени – данными морфологического исследования биоптатов – выявило достаточно высокую диагностическую точность исследуемого метода. При этом более высокие показатели диагностической точности, чувствительности и специфичности отмечены при более выраженных стадиях фиброза.

Заключение

Таким образом, эластография печени представляет основной метод неинвазивной диагностики стадии поражения печени, который может быть успешно использован как самостоятельный метод либо в сочетании с другими неинвазивными методами и в ряде случаев служить альтернативой пункционной БП.

Решение об использовании эластографии и необходимости проведения пункционной БП должно приниматься для каждого конкретного пациента в зависимости от стадии фиброза и наличия факторов, влияющих на диагностическую точность метода (рис. 6).

Литература/References

1. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Дичева Д.Т. и др. Алкогольная болезнь печени. *Клин. гепатология*. 2012; 8 (2): 33–40. / Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Dicheva D.T. et al. *Alkohol'naia bolezn' pecheni. Klin. gepatologii*. 2012; 8 (2): 33–40. [in Russian]
2. Hüllinghorst R, Kaldewell D, Lindemann F. Geeshacht: Neuland Verlagsgesellschaft mbH. *Jahrbuch Sucht* 2007. ISBN-10: 3875812700; ISBN-13: 987-3875812701.
3. Park SH, Kim CH, Kim DJ et al. Prevalence of alcoholic liver disease among Korean adults: results from the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Subst Use Misuse* 2011; 46: 1755–62.
4. Litten RZ, Bradley AM, Moss HB. Alcohol biomarkers in applied settings: recent advances and future research opportunities. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 955–67.
5. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399–420.
6. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии. *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2012; 1: 27–34. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. *Alkohol'naia bolezn' pecheni: mekhanizmy razvitiia, morfologicheskie proiavleniia, differentsial'naia diagnostika i patogeneticheskie podkhody k terapii. Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2012; 14 (1): 27–34. [in Russian]
7. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и актитеста в диагностике фиброза печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 18 (4): 43–52. / Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. *Sovremennye vozmozhnosti elastometrii, fibro- i aktitesta v diagnostike fibroza pecheni. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 18 (4): 43–52. [in Russian]

8. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005; 15 (2): 13–20. / Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T., Shulpekova Yu.O., Zolotarevskii V.B. Sovremennye predstavleniia o patogenezе, diagnostike i lechenii fibroza pecheni. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2005; 15 (2): 13–20. [in Russian]
9. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Современные методы ранней диагностики фиброза печени. Клини. медицина. 2005; 83 (12): 58–60. / Pavlov Ch.S., Zolotarevskii V.B., Ivashkin V.T. i dr. Sovremennye metody rannei diagnostiki fibroza pecheni. Klin. meditsina. 2005; 83 (12): 58–60. [in Russian]
10. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 16 (4): 65–78. / Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Biopsiia pecheni: metodologiya i praktika segodnia. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2006; 16 (4): 65–78. [in Russian]
11. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени. РМЖ. 2007; 1: 11. / Pavlov Ch.S. Printsipy diagnostiki i podkhody k terapii fibroza i tsirroza pecheni. RMZh. 2007; 1: 11. [in Russian]
12. Mueller S. Noninvasive assessment of patients with alcoholic liver disease. Clin Liver Dis 2013; 2: 68–71.
13. Mukai M, Ozasa K, Hayashi K, Kawai K. Various S-GOT/S-GPT ratios in nonviral liver disorders and related physical conditions and life-style. Dig Dis Sci 2002; 47: 549–55.
14. Вельков В.В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? М.: Ломоносов Print, 2009. / Velkov V.V. Syvorotochnye biomarkery fibroza pecheni: do svidaniia, biopsiia? M.: Lomonosoff Print, 2009. [in Russian]
15. Witters P, Freson K, Verslype CP et al. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. Aliment. Pharmacol Ther 2008; 27: 1017–29.
16. Parés A, Deulofeu R, Giménez A et al. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. Hepatology 1996; 24: 1399–403.
17. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Hepatology 2009; 49: 97–105.
18. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001; 357: 1069–75.
19. Naveau S, Raynard B, Ratziu V et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 167–4.
20. Parkes J, Roderick P, Harris S et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. Gut 2010; 59: 1245–51.
21. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57: 399–420.
22. Ophir J. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrasonic Imaging 1991; 13: 111D34.
23. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Ультразвуковая эластография. Мед. алфавит. 2013; 10: 14–9. / Zykina B.I., Postnova N.A., Medvedev M.E. Ul'trazvukovaia elastografiia. Med. alfavit. 2013; 10: 14–9. [in Russian]
24. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике. Мед. алфавит. 2013; 3–4: 5–21. / Osipov L.V. Tekhnologii elastografii v ul'trazvukovoi diagnostike. Med. alfavit. 2013; 3–4: 5–21. [in Russian]
25. Courneane S, Fagan AJ, Browne JE. Review of Ultrasound Elastography Quality Control and Training Test Phantoms. Ultrasound 2012; 20: 16–23.
26. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. Cochrane Database Syst Rev 2015; 1: CD010542.
27. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol 2008; 49: 1062–8.
28. Lemoine M, Katsahian S, Ziou M et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 1102–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузма Фади – ассистент каф. факультетской терапии с курсами ЛФК и физиотерапии ФГБОУ ВО «НИМГУ им. Н.П.Огарева». E-mail: fadykuzma@mail.ru

Павлов Чавдар Савович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: chpavlov@mail.ru

Усанова Анна Александровна – зав. каф. факультетской терапии с курсами ЛФК и физиотерапии ФГБОУ ВО «НИМГУ им. Н.П.Огарева». E-mail: anna61-u@mail.ru

Глушенков Дмитрий Владимирович – зав. приемного отделения Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: Dr.glushenkov@gmail.com

Кузнецова Екатерина Алевтиновна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: fraokat@gmail.com

Семеновская Марианна Чавдаровна – клинический ординатор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: marianna.semenistaia@yahoo.com

Первый опыт применения ультразвукового исследования с технологией мультимодальной визуализации для диагностики инсулиномы поджелудочной железы. Клинический случай

М.Ю.Юкина[✉], Т.В.Солдатова, Е.А.Трошина, Н.С.Кузнецов, Н.В.Латкина, Л.И.Абдулова, Н.Ф.Нуралиева, А.В.Воронцов, В.П.Владимирова, Н.С.Измайлова

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
✉kuronova@yandex.ru

Инсулинома – это инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы. Гиперпродукция инсулина приводит к гипогликемическому синдрому – крайне опасному для жизни состоянию вследствие высокого риска гипогликемической комы и летального исхода. В данной статье представлен клинический случай верификации диагноза «инсулинома». Наряду с лабораторными исследованиями применялись визуализирующие методы диагностики, в том числе S-Fusion. Это первый опыт применения технологии совмещения ультразвуковых и магнитно-резонансных изображений (Fusion) в топической диагностике инсулиномы. S-Fusion позволяет значительно расширить объем получаемой диагностической информации за счет объединения информации двух диагностических модальностей в одном изображении.

Ключевые слова: инсулинома, мультимодальная визуализация, методика Fusion.

Для цитирования: Юкина М.Ю., Солдатова Т.В., Трошина Е.А. и др. Первый опыт применения ультразвукового исследования с технологией мультимодальной визуализации для диагностики инсулиномы поджелудочной железы. Клинический случай. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 33–36. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.33-36

CLINICAL CASE

The first experience of using ultrasound with multimodal imaging technology for the diagnosis of pancreatic insulinoma. Clinical case

M.Yu.Yukina[✉], T.V.Soldatova, E.A.Troshina, N.S.Kuznetsov, N.V.Latkina, L.I.Abdulova, N.F.Nuralieva, A.V.Vorontsov, V.P.Vladimirova, N.S.Izmaylova

Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitria Ulianova, d. 11
✉kuronova@yandex.ru

Abstract

Insulinoma is an insulin-producing pancreatic tumor. Hyperproduction of insulin leads to hypoglycemic syndrome - an extremely life-threatening condition in consequence of the high risk of hypoglycemic coma and death. This article presents a clinical case of verification of the diagnosis of insulinoma. Along with laboratory tests were used visualizing diagnostic methods including S-Fusion. This is the first experience of applying the technology which combine ultrasound and magnetic resonance imaging (Fusion) in topical insulinoma diagnosis. S-Fusion allows us to expand the amount of diagnostic information obtained by combining the information of two diagnostic modalities in one image.

Key words: insulinoma, multimodal visualization, Fusion method.

For citation: Yukina M.Yu., Soldatova T.V., Troshina E.A. The first experience of using ultrasound with multimodal imaging technology for the diagnosis of pancreatic insulinoma. Clinical case. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 33–36. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.33-36

Инсулинома – это инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы. Гиперпродукция инсулина (органический гиперинсулинизм) и дискоординация его секреции приводят к гипогликемическому синдрому – крайне опасному для жизни состоянию вследствие высокого риска гипогликемической комы и летального исхода. В 10% случаев диагностируется злокачественная инсулинома.

Визуализация инсулиномы – наиболее сложный этап диагностического поиска после лабораторного подтверждения наличия опухоли. Основными задачами инструментальной диагностики являются точное определение локализации опухоли, особенностей анатомического расположения (в частности, по отношению к Вирсунгову протоку), стадии онкологического процесса, а также состояния остальной ткани поджелудочной железы. Полноценная топическая диагностика позволяет оценить операбельность инсулиномы, выбрать оптимальный объем и доступ оперативного вмешательства [1].

Ввиду небольших размеров (как правило, менее 2 см) при помощи существующих в настоящее время неинва-

зивных инструментальных методов исследования – ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) – опухоль выявляется только в 75% случаев. Почти в 50% случаев полученные данные противоречат друг другу, в том числе и вследствие некоторой субъективной оценки специалистов визуализирующей диагностики. Особенно часто возникают вопросы относительно локализации опухоли в анатомических областях поджелудочной железы, граничащих друг с другом (например, головка и тело или тело и хвост поджелудочной железы). При этом при помощи инвазивных методов (например, ангиография с селективной артериальной стимуляцией кальцием с печеночным венозным забором на инсулин), сопряженных с риском различных осложнений, лучевой нагрузкой, большой стоимостью и длительностью исследования, далеко не всегда удается выявить опухоль. Современные методы радионуклидной диагностики: однофотонная эмиссионная КТ, совмещенная с рентгеновской КТ (ОФЭКТ/КТ) с аналогом глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), а также позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с аналогами

соматостатина – продемонстрировали гораздо большую чувствительность, в том числе для уточнения предоперационной локализации маленьких (от 7 мм) и эктопических инсулином. Однако данные методы в настоящее время на территории Российской Федерации малодоступны.

В ряде стран в последние годы получила широкое распространение технология Fusion («слияние») [2], которая позволяет синхронизировать изображения, полученные при УЗИ в реальном времени, с данными других диагностических модальностей: КТ, МРТ или ПЭТ [3]. Данная методика применяется в ходе абдоминального УЗИ (без и с контрастированием), а также при эндоскопическом УЗИ. Специальная интеллектуальная программа выводит на экран срезы, полученные с помощью КТ, МРТ или ПЭТ, с последующей топографической синхронизацией с изображением УЗИ. Изменение положения ультразвукового датчика автоматически выводит на экран соответствующий томографический срез. При этом изображения могут располагаться в параллельном режиме, а также одно поверх другого.

Преимуществами метода являются уточнение локализации опухоли, возможность получения дополнительной информации при объединении данных разных диагностических модальностей, неинвазивность, отсутствие ионизирующего облучения, небольшая стоимость [2]. Синхронизация изображений занимает не более 1 мин и существенно не увеличивает длительность обследования. Кроме того, специальная функция обеспечивает минимизацию отличий между изображениями, полученными во время вдоха и выдоха пациента.

Опубликованы результаты исследований, изучающих возможности применения метода мультимодальной визуализации в клинической практике [2]. В частности, синхронизация изображений, полученных при МРТ, с данными УЗИ в реальном времени успешно применялась в диагностике рака молочной железы и сторожевого лимфатического узла. Сообщалось о применении данной методики (УЗИ в комбинации с КТ и МРТ) при хирургическом лечении и инвазивных процедурах: интраоперационно с целью поиска внутричерепных опухолей и сосудистой патологии, при внутрисуставных инъекциях у пациентов с сакроилеитом, а также при радиочастотной абляции почечно-клеточного рака, пункционной биопсии печени и предстательной железы [2]. Практически во всех случаях комбинация изображений имела большую чувствительность по сравнению с каждым методом в отдельности [2].

Технология синхронизации изображений также может применяться в диагностике патологии поджелудочной железы. В частности, данная методика позволяет лучше оценить так называемую «слепую» зону (хвост) поджелудочной железы, которая практически в 25% случаев не визуализируется при конвенциональном УЗИ [4, 5]. Кроме того, в зарубежной литературе представлены первые результаты диагностики объемных образований поджелудочной железы с применением метода совмещения изображений, полученных при эндоскопическом УЗИ и КТ [2, 6].

В России методика синхронизации изображений, полученных при помощи разных диагностических модальностей, еще не нашла широкого применения в клинической практике. Использование данного метода в эндокринологии, в частности в диагностике инсулиномы поджелудочной железы, еще не описано. В единственном исследовании, которое мы нашли в литературе по данной проблеме, изучаются возможности применения методики Fusion при диагностике рака предстательной железы на небольшой когорте пациентов [7].

В представленном клиническом случае мы впервые применили технологию мультимодальной визуализации для топической диагностики инсулиномы в ФГБУ ЭНЦ.

Пациентка Н., 38 лет, 28 февраля 2017 г. поступила в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на эпизоды онемения конечностей, «двоения» в глазах, дезориентации, головокружения, иногда потери сознания, преимущественно в вечерние часы на фоне снижения гликемии минимально до 1,2 ммоль/л, купирующиеся приемом сладкой пищи, с частотой приступов от ежедневных до 1 раза в 3 мес; увеличение массы тела.

Из анамнеза известно, что впервые эпизод потери сознания возник в июне 2015 г. (через 2 мес после третьих родов), скорой медицинской помощью зафиксирована гликемия 1,2 ммоль/л. Далее такие состояния повторялись с частотой 1–2 раза в день в течение нескольких недель. В сентябре 2015 г. обследована в стационаре по месту жительства. В анализе крови: гликированный гемоглобин 3,3% (норма 4,4–6,1%), инсулин стимулированный 57 (20–160 мкЕД/мл). Проба с голоданием не проводилась (!), на основании пищевого дневника и гликемического профиля диагностирована гипогликемия алиментарного генеза, рекомендованы уменьшение в рационе простых углеводов, частое дробное питание. На фоне коррекции питания приступы возобновились 3–4 раза в месяц, однако с осени 2016 г. стали беспокоить почти ежедневно. В связи с этим в январе 2017 г. обратилась амбулаторно в ФГБУ ЭНЦ. В ходе обследования: АКТГ 44 пг/мл (0–46 пг/мл), инсулин 14 мкМЕ/мл (6–27 мкМЕ/мл), С-пептид 2,46 нг/мл (0,79–4,19 нг/мл), глюкоза плазмы 5,0 ммоль/л (3,1–6,1 ммоль/л), гликированный гемоглобин 4,7% (4,5–6,1%); по данным мультиспиральной КТ (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства – в дистальной части хвоста, по задневерхней поверхности, отмечается зона повышенной васкуляризации размером 6,5×7,3 мм, умеренное увеличение лимфоузлов по ходу брыжейки тонкой кишки. Рекомендовано проведение дополнительного обследования в условиях стационара.

При поступлении в ФГБУ ЭНЦ: масса тела 73 кг, рост 158 см. Индекс массы тела 29–2 кг/м². Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык географический. Стул до 3 раз утром, оформленный. По другим органам и системам без особенностей.

Проводилась 72-часовая проба с голоданием. В начале пробы гликемия по глюкометру 6 ммоль/л. Проба завершилась через 51 ч 40 мин, на фоне глюкозы капиллярной крови 2,6 ммоль/л и плазмы крови 1,5 ммоль/л, когда речь пациентки стала несвязанной, появилась заторможенность, предъявляла жалобы на «двоение» в глазах и общую выраженную слабость. По результатам гормонального обследования по окончании пробы подтвержден органический гиперинсулинизм: инсулин 8,43 мкЕ/мл, С-пептид 1,55 нг/мл, антитела к инсулину не повышены (8,2 Ед/л). Назначено частое питание с чередованием быстроусвояемых и сложных углеводов, эпизодов гипогликемии за период стационарного лечения не повторялось. Необходимо отметить, что гипогликемия у пациентки стала отмечаться уже через 38 ч 40 мин от начала пробы (гликемия по глюкометру до 2,2 ммоль/л), однако не сопровождалась симптомами нейрогликопении.

С целью дополнительной визуализирующей диагностики инсулинпродуцирующей опухоли выполнены МСКТ и МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ поджелудочной железы.

По данным МСКТ в дистальной части паренхимы хвоста в артериальную фазу контрастирования определяется гипervasкулярное образование размером 17×17 мм. Образование умеренно неоднородное, плотностью в артериальную фазу 147 едН. Плотность неизменной паренхимы в артериальную, венозную и отсроченную фазы составляет 107–83–66 едН соответственно. Паранкреатические лимфоузлы не увеличены (рис. 1). По другим органам без клинически значимых особенностей. Необходимо отметить, что МСКТ в январе 2017 г. и в ходе госпитализации

Рис. 1. МСКТ. Опухоль хвоста поджелудочной железы (аксиальный срез, артериальная фаза).

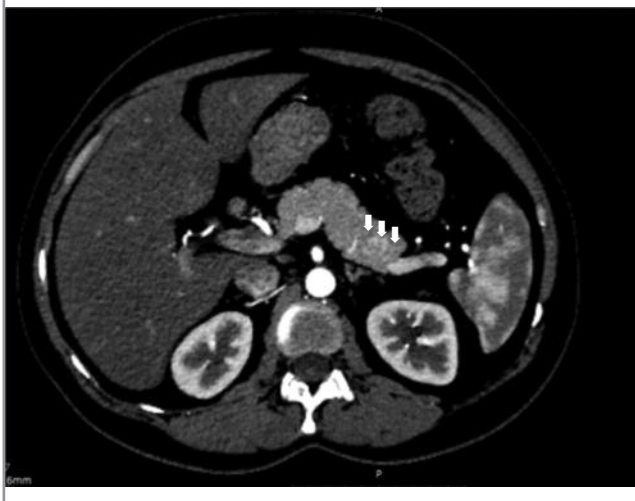


Рис. 2. МРТ. Опухоль хвоста поджелудочной железы (T2-взвешенные изображения, аксиальный срез).

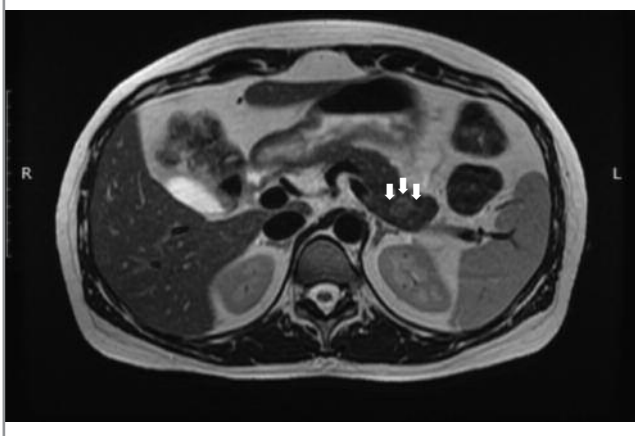


Рис. 3. МРТ. Опухоль хвоста поджелудочной железы (T2-взвешенные изображения с жироподавлением, аксиальный срез).

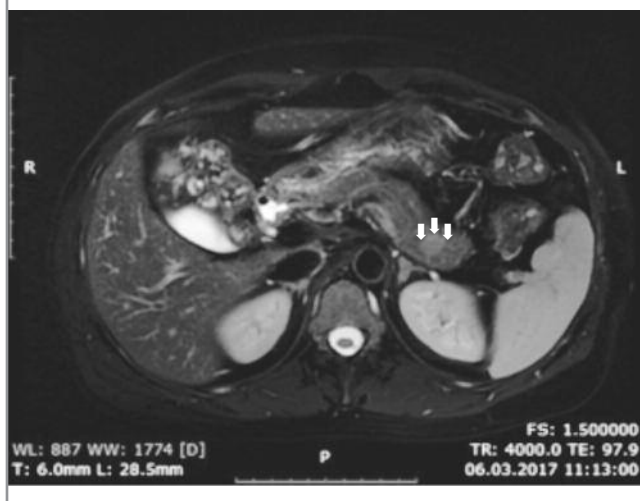


Рис. 4. Абдоминальное УЗИ поджелудочной железы, совмещенное с данными МРТ на электронном носителе с помощью технологии мультимодальной визуализации S-Fusion. Опухоль хвоста поджелудочной железы.



выполнялось разными специалистами, что не давало возможности в целом оценить динамику роста опухоли.

По данным МРТ в хвосте поджелудочной железы выявлено овальное образование размером 14×13 мм, умеренно гиперинтенсивное на T2-взвешенных изображениях и диффузионно-взвешенных изображениях, умеренно гипоинтенсивное на T1-взвешенных изображениях, с коэффициентом диффузии около $2000 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. По другим органам без клинически значимых особенностей (рис. 2, 3).

При проведении абдоминального УЗИ поджелудочной железы в дистальной части хвоста выявлено гипоэхогенное образование диаметром до 1,2 см. С помощью технологии мультимодальной визуализации S-Fusion подтверждена идентичная локализация опухоли как по данным УЗИ, так и по данным МРТ (рис. 4).

Учитывая наличие новообразования поджелудочной железы, в рамках исключения синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) проведено гормональное обследование, по результатам которого уровень паратгормона – 43,5 пг/мл (15–65), пролактин – 510 Мед/л (90–540), в пределах референсных значений. По данным МРТ головного мозга – изменений структуры гипофиза не выявлено. Согласно результатам обследования наличие МЭН-1 у пациентки крайне маловероятно.

Большая консультирована кардиологом: значимой кардиальной патологии нет, риск оперативного вмешательства умеренный, по модели NSQIP риск кардиальных осложнений – 0,04%.

Таким образом, на основании клинической картины, гормонального и биохимического анализов, а также данных различных визуализирующих методов, диагностированы: «Органический гиперинсулинизм, гипогликемический синдром. Инсулинома хвоста поджелудочной железы». Рекомендовано оперативное лечение, противопоказаний по данным дополнительного обследования не выявлены.

В ФГБУ ЭНЦ 17.04.17 под эндотрахеальным наркозом проведены люмбофренолапаротомия слева, дистальная резекция хвоста поджелудочной железы. Продолжительность оперативного вмешательства 195 мин. Под общим обезболиванием, после соответствующей укладкой большой и обработки операционного поля произведена люботомия слева. При доступе – пневмоторакс. Произведена мобилизация большой кривизны желудка на всем протяжении. При ревизии хвост поджелудочной железы расположен в воротах селезенки, в толще хвоста определяется опухоль плотной консистенции 1,5 см в диаметре. При интраоперационном УЗИ в указанной зоне определяется гипоэхогенное образование 1,5 см в диаметре, с четкими контурами, опухоль интимно прилегает к селезеночной вене. Других патологических образований в поджелудочной железе не выявлено. В этих условиях решено произвести резекцию хвоста поджелудочной железы с опухолью с сохранением селезенки. Произведена мобилизация хвоста под-

желудочной железы. Выполнена дистальная резекция хвоста поджелудочной железы с опухолью с использованием ультразвукового скальпеля. Дренирование брюшной полости тремя дренажами: два – к культи поджелудочной железы, один – в левой плевральной полости. Произведено послойное ушивание раны, выполнен внутрикожный шов.

По данным морфологического исследования послеоперационного материала поджелудочной железы: макропрепарат – фрагмент серой дольчатой ткани, в капсуле, размером 4,2×3,0×1,5 см. На разрезе ткань серая дольчатая с кровоизлияниями, разделена диффузными белесыми прослойками толщиной до 0,2 см. Узловых образований не определяется. Микроскопическое описание: фрагмент ткани поджелудочной железы, в центре которого расположена инкапсулированная опухоль размером 1,2 см в наибольшем измерении, имеющая альвеолярное строение с хорошо выраженной соединительнотканной стромой. В крае резекции опухолевого роста не обнаружено. Митотическая активность составляет менее 2 митозов в 10 полях зрения с объективом 40/0,65. С целью верификации диагноза, на материале парафинового блока, приготовленного при стандартных условиях фиксации и проводки, проведено дополнительное иммуногистохимическое исследование опухоли поджелудочной железы с диагностическими антителами: Ki67, синаптофизин, хромогранин А и к соматостатиновым рецепторам 2-го типа. В клетках опухоли выявлена диффузная экспрессия синаптофизина, хромогранина А, индекс Ki67 – менее 2%; экспрессия SSTR2 – не определяется. Заключение: иммуноморфологические признаки опухоли соответствуют нейроэндокринной опухоли G1, T1aNxMx (AJCC 2010, ENETS). Послеоперационный период протекал без осложнений. Гликемия в течение суток 5–6 ммоль/л. Послеоперационные раны –

закрыты первичным натяжением. Дренаж удален 12.05.17, сняты швы.

Таким образом, новый метод визуализации при помощи технологии Fusion значительно расширяет возможности диагностики инсулиномы поджелудочной железы. В настоящее время получены первые результаты по применению данной методики в клинической практике. Мы предполагаем, что применение технологии мультимодальной визуализации Fusion позволит значительно повысить точность определения локализации инсулиномы, исключить субъективную оценку специалиста визуализирующей диагностики и выбрать оптимальный метод лечения.

Литература/References

1. Taieb D, Legmann P, Prat F et al. Topographic diagnosis: Respective roles of morphological and functional imaging. *Ann Endocrinol* 2013; 74: 185–90.
2. Ewertsen C, Saftoiu A, Gruionu LG et al. Real-Time Image Fusion Involving Diagnostic Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: W249–W255.
3. Stoll J. Ultrasound fusion imaging. *Perspect Med* 2012; 1: 80–1.
4. Sumi H, Itoh A, Kawashima H et al. Preliminary study on evaluation of the pancreatic tail observable limit of transabdominal ultrasonography using a position sensor and CT-fusion image. *Eur J Radiol* 2014; 83: 1324–31.
5. McAuley G, Delaney H, Colville J et al. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol* 2005; 60: 1039–50.
6. Obstein KL, Este par RSJ, Jayender J et al. Image Registered Gastroscopic Ultrasound (IRGUS) in human subjects: a pilot study to assess feasibility. *Endoscopy* 2011; 43 (5): 394–9.
7. Капустин В.В., Широкард В.И., Громов А.И. и др. Первый опыт применения технологии совмещения ультразвуковых и магнитно-резонансных изображений (Fusion) в диагностике рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2010; 6 (3): 32–6. / Kapustin V.V., Shirokard V.I., Gromov A.I. i dr. Perviy opyt primeneniia tekhnologii sovmeshcheniia ultrazvukovykh i magnitno-rezonansnykh izobrazhenii (Fusion) v diagnostike raka predstatel'noi zhelezy. *Onkourologia*. 2010; 6 (3): 32–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ЭНЦ, E-mail: kuronova@yandex.ru

Солдатова Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ультразвуковой диагностики ФГБУ ЭНЦ

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ ЭНЦ

Кузнецов Николай Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. хирургическим отд-нием ФГБУ ЭНЦ

Латкина Нонна Вадимовна – канд. мед. наук, сотр. ФГБУ ЭНЦ

Абдулова Лилия Исхаковна – интерн ФГБУ ЭНЦ

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – ординатор ФГБУ ЭНЦ

Воронцов Александр Валерьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием МРТ и отд-нием компьютерной томографии ФГБУ ЭНЦ

Владимирова Виктория Павловна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог ФГБУ ЭНЦ

Измайлова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, врач-патоморфолог ФГБУ ЭНЦ

Возможности мультитаргетной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника

В.И.Симаненков✉, З.Р.Сундукова, О.И.Соловьева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
✉visimanenkov@mail.ru

Представлен современный взгляд на комплексную терапию синдрома раздраженного кишечника (СРК), которая включает использование миотропных спазмолитиков, объемных слабительных, антидиарейных, психотропных средств. Рассматриваются особенности патогенетического лечения больных с СРК. Подчеркивается, что в лечении СРК особое место занимает использование препаратов, корригирующих микрофлору кишечника: кишечных антисептиков, про- и пребиотиков, а также оказывающих противовоспалительное действие, регулирующие тонус и моторику желудочно-кишечного тракта, – Иберогаст®.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, Римские критерии IV, кишечные антисептики, Иберогаст.

Для цитирования: Симаненков В.И., Сундукова З.Р., Соловьева О.И. Возможности мультитаргетной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 37–44. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.37-44

REVIEW

Complex therapy of irritable bowel syndrome

V.I.Simanenkov✉, Z.R.Sundukova, O.I.Solovyeva

I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41
✉visimanenkov@mail.ru

Abstract

The article presents modern view on the complex therapy of irritable bowel syndrome (IBS), which includes the use of miotropic spasmolytics, bulk laxatives, antimotility agents and psychotropic drugs. The features of pathogenetic treatment of patients with IBS. It is emphasized that the use of drugs correcting intestinal microflora – intestinal antiseptics, probiotics, prebiotics, including anti-inflammatory, regulating tone and motility of the gastrointestinal tract Iberogast®.

Key words: irritable bowel syndrome, Rome IV criteries, intestinal antiseptics, Iberogast.

For citation: Simanenkov V.I., Sundukova Z.R., Solovyeva O.I. Complex therapy of irritable bowel syndrome. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 37–44. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.37-44

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных заболеваний внутренних органов. Во всем мире, согласно обобщенным данным популяционных исследований, распространенность СРК колеблется в пределах между 10 и 25%. По нашим данным, в Санкт-Петербурге СРК страдают 8,4% взрослого населения. В целом в мире общая распространенность СРК у женщин на 67% выше, чем у мужчин. Пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст – 24–41 год [1, 7]. Симптомы СРК наблюдаются в течение долгого времени, могут налагаться на другие функциональные расстройства (overlap syndrome) и существенно ухудшают качество жизни больного.

Патогенез СРК включает следующие факторы:

- измененную моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- висцеральную гиперчувствительность, расстройство взаимодействия в системе «головной мозг–кишка»;
- вегетативные и гормональные изменения;
- генетические факторы и факторы окружающей среды;
- последствия перенесенных кишечных инфекций и психосоциальные расстройства [12].

Для установления диагноза СРК используют критерии диагностики Римского консенсуса IV (2016 г.). Официальная презентация Римских критериев IV состоялась 22 мая 2016 г. на 52-й Американской гастроэнтерологической неделе (г. Сан-Диего, США) [30, 31]. В новых согласительных документах по функциональным гастроинтестинальным

заболеваниям изменено определение понятия «функциональные гастроинтестинальные расстройства» (ФГИР). Римские критерии IV определяют ФГИР как «расстройство взаимодействия желудочно-кишечного тракта – центральной нервной системы» – ЦНС (disorders of gut-brain interaction), «кишка–головной мозг», что нашло отражение в названии классификационных категорий (табл. 1).

В Римских критериях 2016 г. сформулирована парадигма патогенеза ФГИР как следствие стрессового воздействия с нарушениями связей по оси «мозг–кишечник», в том числе на уровне иммунной регуляции. Ось «головной мозг–кишечник» представляет собой двунаправленную разветвленную коммуникационную сеть, которая посредством нейроиммуноэндокринных медиаторов осуществляет мониторинг и интеграцию функций кишечника, реализует связь эмоциональных и когнитивных центров с кишечными механизмами, координирует местные адаптивные реакции к стрессовым факторам любого рода. В свою очередь висцеротопические афферентные воздействия воспринимаются головным мозгом и оказывают влияние на ощущение боли, настроение и поведение человека. Под контролем этой разнонаправленной оси протекают все основные процессы, происходящие в кишечнике: моторика, секреция, всасывание, микроциркуляция, местная иммунная защита, пролиферация клеток. Патологическая активность данной системы и нарушения функциональных связей между ее структурами составляют патофизиологическую основу СРК.

С. Кишечные расстройства	С.1. СРК	СРК с преобладанием запора
		СРК с преобладанием диареи
		СРК смешанного типа
		Неклассифицируемый СРК
	С.2. Функциональный запор	
	С.3. Функциональный понос	
	С.4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение	
	С.5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство	
	С.6. Опиоидиндуцированный запор	

Диагностические критерии СРК	
Римские критерии III	Римские критерии IV
Рецидивирующая боль или дискомфорт в животе по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 мес, связанные с 2 или более из нижеследующих признаков: 1) улучшение после дефекации 2) начало, связанное с изменением частоты стула 3) начало, связанное с изменением формы стула	Рецидивирующая абдоминальная боль по крайней мере 1 день в неделю за последние 3 мес, связанная с 2 или более из нижеследующих признаков: 1) связанная с дефекацией 2) связанная с изменением частоты стула 3) связанная с изменением формы стула

Важным звеном в патогенезе СРК является развитие каскада патологических взаимосвязей между ЖКТ и механизмами восприятия боли на всех уровнях от периферии до ЦНС, приводящее к сенсорно-моторной дисфункции кишечника, что в корреляции с нарушениями серотонинергической передачи приводит к возникновению как кишечных, так и внекишечных симптомов СРК. Серотониновые рецепторы, в частности 5-HT₃ и 5-HT₄, участвуют в сенсорных и рефлекторных реакциях на раздражители при гастроинтестинальных расстройствах, обуславливая при патологии такие проявления, как абдоминальные боли, запор или диарея, нарушения пищевого поведения, измененные сенсомоторные рефлексы.

Патофизиологическую (морфологическую и биохимическую) основу развития симптомов СРК составляют:

- нарушения синтеза мозговых и кишечных пептидов, генетическая предрасположенность к провоспалительному ответу;
- повышенная проницаемость кишечного эпителиального барьера и избыточная рецепторная чувствительность слизистой оболочки;
- трансформация иммунореактивности, энтероэндокринные изменения;
- субклиническое (низкоактивное) местное воспаление;
- нарушение системы распознавания эпителиоцитами сигналов со стороны кишечной микрофлоры.

В Римских критериях IV общее определение СРК существенно не изменилось. СРК по-прежнему предлагается определять как хроническое функциональное расстройство кишечника, при котором боль в животе облигатно связана с дефекацией или изменениями характера и консистенции стула, и это отличает его от функциональной диареи или запора, где боли отсутствуют, и от функционального вздутия, которое не сопровождается модификациями характеристик испражнений. Основные изменения, внесенные в диагностические критерии СРК, представлены в табл. 2:

1. Термин «дискомфорт» изъят из нынешнего определения и из диагностических критериев СРК. Таким образом, в Римских критериях IV постулируется, что главный симптом СРК – боль в животе, связанная с дефекацией, в ассоциации с нарушением кишечного опорожнения, а не дискомфорт, вздутие, растяжение или другие ощущения пациента.

2. Изменена пороговая частота проявления симптомов, требуемая для соответствия критерию. Нынешнее определение включает изменение в частоте абдоминальной боли, утверждая, что пациенты должны иметь симптомы абдоминальной боли хотя бы 1 день в неделю в последние 3 мес. Необходимость в повышении частоты абдоминальной боли основана на данных из доклада о Римских нормативах, базирующихся на проверках информативности симптома.

3. Изменена трактовка связи боли с дефекацией. Фраза «улучшение после дефекации» изменена в новых диагностических критериях СРК на «связано с дефекацией», так как большей подкласс пациентов с СРК не отмечают улучшения в отношении абдоминальной боли после дефекации, а некоторые сообщают об ухудшении.

4. Удалена ассоциация абдоминальной боли на начальных этапах заболевания с изменениями частоты и формы стула в подразделах 2 и 3, так как не все пациенты с СРК сообщают, что абдоминальная боль прямо связана с изменениями частоты или формы стула.

5. Изменена идентификация клинических вариантов СРК. В Римских критериях IV сохранена, по существу, прежняя классификация субтипов СРК, но рекомендована их принципиально новая трактовка. В новой редакции Римских критериев при разделении на субтипы рекомендуется учитывать пропорцию измененного стула по Бристольской шкале (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий) только в дни с по меньшей мере одним ненормальным кишечным выделением. Это, по мнению экспертов Римского фонда, позволит существенно уменьшить число больных с неклассифицируемым субтипом СРК. Исследователи и практические врачи при постановке диагноза СРК и разделении больных на клинические варианты должны руководствоваться Бристольской шкалой формы стула и использовать 1 и 2-й типы формы кала для идентификации запора и 6 и 7-й типы выделяемых испражнений – для идентификации диареи. При этом следует руководствоваться правилом 25% (табл. 3).

Из-за характерной неустойчивости и непостоянства симптомов, как и прежде, эксперты рекомендуют термины «СРК с запором» или «СРК с диареей» заменять на «СРК с преобладанием запора» и «СРК с преобладанием диареи». В обновленных рекомендациях акцентируется внимание врачей на особенностях течения СРК: склонность к персистенции (от лат. per-sisto – постоянно пребывать, оставаться) клинической картины (как правило, на протяжении первых 2 лет от начала заболевания), рецидивирующему течению с частыми обострениями (особенно в первые 3 мес после постановки диагноза), одновременное наличие (изначально или появление в последующем) симптомов иных функциональных заболеваний, потенциальная возможность трансформации СРК в клинику других ФГИР.

В Римских критериях IV впервые официально утвержден термин «синдром перекреста функциональных нарушений» (overlap syndrome) – синхронное течение нескольких функциональных состояний. При этом подчеркивается, что у пациентов с исходно низким общим качеством жизни и повышенным уровнем жизненных стрессоров достоверно чаще возникает перекрест клинической симптоматики ФГИР взаимодействия ЖКТ–ЦНС.

Таблица 3. Диагностические критерии клинических вариантов СРК
Преобладающая форма стула по Бристольской шкале формы кала в дни с по меньшей мере однократным ненормальным опорожнением кишечника

1	СРК с преобладанием запора	≥25% испражнений 1 или 2-го типа по Бристольской шкале и ≤25% испражнений 6 или 7-го типа по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием запора (1, 2-й тип)
2	СРК с преобладанием диареи	≥25% испражнений 6 или 7-го типа по Бристольской шкале и ≤25% испражнений 1 или 2-го типа по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием диареи (6, 7-й тип)
3	Смешанный СРК	≥25% испражнений 1 или 2-го типа по Бристольской шкале и ≥25% испражнений 6 или 7-го типа по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о нарушении стула по типу запора и диареи
4	Неклассифицируемый СРК	Пациенты, отвечающие диагностическим критериям СРК, но патологическая консистенция кала не соответствует критериям 1, 2, 3-го субтипов	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о частой смене формы кала

При постановке диагноза СРК, как и в предыдущих версиях, не только остается важным сопоставление соответствия выявленных симптомов Римским диагностическим критериям IV, но и обязательно должны быть исключены симптомы «тревоги». Они не претерпели существенных изменений по сравнению с Римскими критериями III.

Анализируя распространенность, заболеваемость и обр-щаемость при СРК, эксперты Римского комитета вновь вернулись к анализу широко известного эпидемиологического «феномена айсберга» (Римские критерии II). Заключается он в том, что большинство людей с симптомами кишечной дисфункции либо никогда не обращаются за медицинской помощью, либо, однажды пройдя обследование и убедившись в отсутствии «серьезного» заболевания, в дальнейшем хорошо адаптируются к своему состоянию, самостоятельно справляются с проявлениями болезни при ее обострении. У таких лиц болезнь может существенно не влиять на качество жизни. Эта группа пациентов именуется как *po consultants*, в отечественной литературе – «не пациенты с СРК». В мире, по данным разных исследований, доля людей с таким поведением составляет от 10 до 30%. Те же, кто прибегает к консультативной помощи, отнесены в группу *consulters*, или «пациенты с СРК».

Постановка диагноза СРК зависит от тщательно выверенной интерпретации временных соотношений абдоминальной боли с преобладающим типом изменений характеристики фекалий. При этом авторы Римских критериев IV подчеркивают, что, хотя основной целью разработки критериев было предоставление готовой, легко применимой в практической работе структуры постановки диагноза СРК, по-прежнему нет идеального специфического только для данного заболевания теста. Но есть много заболеваний, проявляющихся симптомами, которые могут имитировать СРК (например, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, лактозная или фруктозная непереносимость, микроскопический колит), проведение целенаправленного исследования обычно помогает в их распознавании. В то же время пациенты с типичными симптомами СРК при отсутствии тревожных признаков обычно не нуждаются в проведении дополнительных обследований или нужда в их проведении минимальная. Следует подчеркнуть, что позиция Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по этому вопросу принципиально отлична от описанной. В документах РГА неоднократно подчеркивается, что **диагноз функционального расстройства пищеварительной системы – это всегда диагноз исключения**. В качестве обоснования этой позиции приводятся данные, согласно которым у 1/4 пациентов при проведении дифференциально-диагностического поиска выявляются органические страдания ЖКТ.

Диагностика СРК в соответствии с Римскими критериями IV базируется на 3 ключевых пунктах:

- 1) клиническая картина и анализ истории заболевания;
- 2) физикальный осмотр с соблюдением методологии пропедевтики;
- 3) проведение минимального количества лабораторных тестов и инструментальных исследований, индивидуализированных в соответствии с клиническими особенностями каждого пациента.

Лечение больных с СРК остается очень сложной и индивидуализированной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, часто возникающими расстройствами психоэмоциональной сферы, наличием в большинстве случаев коморбидности за счет сопутствующих заболеваний и так называемого синдрома перекреста функциональных заболеваний, наиболее частым из которых является перекрест СРК и функциональной диспепсии, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов [10, 12]. В свою очередь полифармакотерапия увеличивает вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий и побочных реакций.

В Римских критериях IV даны подробные рекомендации по лечению больных с СРК в зависимости от характера и тяжести симптомов, их корреляции с приемом пищи и дефекацией, наличием социальной дезадаптации и психологической коморбидности. Поэтому при планировании терапии рекомендуется выделять больных с легким, средне-тяжелым и тяжелым течением ФГИР.

Легкое течение

Пациенты с легкими и нечастыми симптомами составляют примерно 40% всех больных. Они чаще обращаются к врачу первичного звена, чем к гастроэнтерологу. Жалобы обычно ограничиваются гастроинтестинальной дисфункцией (диарея, запор), боль носит минимальный или легкий характер, у пациентов нет доминирующей психопатологической симптоматики, а качество их жизни, как правило, не страдает или меняется незначительно. Для купирования симптомов в периоде обострения назначаются миотропные спазмолитики, слабительные или антидиарейные средства по показаниям.

Течение средней тяжести

Таких пациентов несколько меньше – около 30–35%. Они чаще наблюдаются у гастроэнтерологов, отмечают ухудшение качества жизни, повседневной активности, обычно испытывают боль умеренной интенсивности и отмечают психологический дистресс, могут иметь сопутствующие заболевания, включая психопатологию, всегда нуждаются в назначении медикаментозного лечения, проводимого в зависимости от преобладающих симптомов (табл. 4). Пациентам рекомендуется ежедневный мониторинг симптомов в течение первых 2 нед терапии с целью идентификации возмож-

Клинический симптом	Препарат	Доза
Диарея	Опиоидные агонисты	Лоперамид 2–4 мг, при необходимости увеличение дозы до 16 мг
	Диета	Снижение (исключение) глютеина. Low-Foodmap-диета
	Секвестранты желчных кислот (не зарегистрированы в РФ)	Холестирамин 9 г 2–3 раза в сутки Колестипол 2 г 1–2 раза в сутки Колесевелам 625 мг 1–2 раза в сутки
	Пробиотики, содержащие отдельные штаммы микроорганизмов или их комбинацию	Исследованные штаммы не зарегистрированы в РФ
	Антибиотики	Рифаксимин 550 мг 3 раза в сутки 14 дней Нифуроксазид 200 мг 3–4 раза
	5-HT ₃ -антагонисты (не зарегистрированы в РФ, применимы только при тяжелых формах СРК с преобладанием диареи)	Алосетрон 0,5–1,0 мг 2 раза в сутки Ондансетрон 4–8 мг 3 раза в сутки Рамосетрон 5 мг 1 раз в сутки
	Псилиум	Более 30 г в день, разделенные на несколько доз
	Полиэтиленгликоль	17–34 г в день
	Активатор хлоридных каналов (не зарегистрирован в РФ, применим только у женщин с СРК с преобладанием запора)	Лубипростон 8 мкг 2 раза в сутки
	Агонист гуанилатциклазы (не зарегистрирован в РФ)	Линаклотид 290 мкг утром до завтрака, доза 145 мкг для лечения хронического запора
Абдоминальная боль	Спазмолитики	Дидцикломина гидрохлорид 10–20 мг 1 раз в сутки Отилония бромид 40–80 мг 2 раза в сутки Мебеверин 135 мг 3 раза в сутки
	Масло мяты перечной	Кишечнорастворимые капсулы 250–750 мг 2–3 раза в день (данная лекарственная форма не зарегистрирована в РФ)
	Трициклические антидепрессанты	Дезипрамин гидрохлорид (25–100 мг) Амитриптилин (10–50 мг)
	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин 10–40 мг Сертралин 25–100 мг Циталопрам 10–40 мг

ных провоцирующих факторов и последующего воздействия на них. Кроме того, этим пациентам рекомендуется психотерапевтическое лечение, включая когнитивно-поведенческую терапию, релаксацию, гипноз и др.

Тяжелое течение

Около 20–25% больных имеют выраженные и нередко – рефрактерные симптомы. У них обычно имеется и зачастую доминирует психопатологическая симптоматика, существенно ухудшается качество жизни, они часто обращаются за консультациями к врачам разных специальностей и проводят множество ненужных диагностических исследований, ставят перед собой нереальные цели лечения. В таких случаях врач должен назначать дополнительные исследования в соответствии с объективными данными, а не по требованию больного, ставить реальные цели лечения (например, улучшение качества жизни, а не полное избавление от боли), усилить ответственность больного за эффективность лечения и выполнение врачебных рекомендаций. Кроме того, обычно проводится психотерапевтическое лечение и назначаются антидепрессанты (трициклические или ингибиторы обратного захвата серотонина). Наибольший эффект оказывает мультидисциплинарный подход к ведению таких больных.

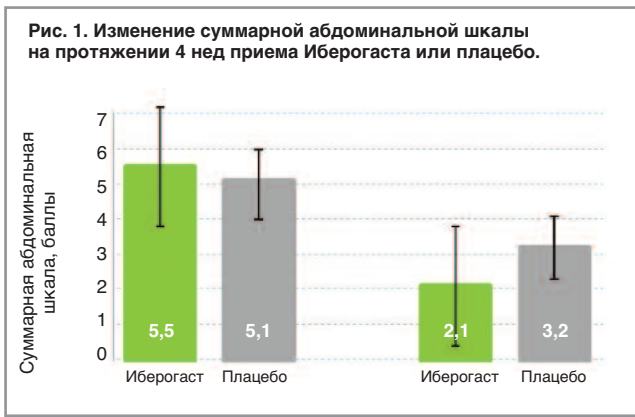
В Римских критериях IV существенно расширен список лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения СРК. Появились препараты, селективно действующие на определенные клетки, участвующие в формировании симптомов заболевания. Но, к сожалению, многие из новых рекомендованных лекарственных средств пока недоступны к применению в России. Согласно Римским критериям IV одним из важнейших направлений лечения СРК является антибактериальная и спазмолитическая терапия.

Впервые для лечения СРК рекомендованы антибактериальные препараты. Так, для стартового лечения СРК с преобладанием диареи широко применяются невсасываю-

щиеся антимикробные препараты. Их преимуществами по сравнению с системными антибиотиками являются: возможность непосредственного воздействия на бактериальный агент при низком риске развития резистентности штаммов; минимальное влияние на нормальную микрофлору; незначительная частота развития системных побочных реакций; отсутствие лекарственного взаимодействия, так как они не оказывают влияния на ферменты системы цитохрома P450. Основной группой препаратов для лечения болевого синдрома СРК по-прежнему остаются гладкомышечные релаксанты. В Римских критериях IV рекомендуются следующие спазмолитические средства: дидцикломин, отилония бромид, мебеверин и масло перечной мяты. Спазмолитики используются для лечения боли в животе и спазмов при всех клинических вариантах СРК. Метаанализ с участием 12 разных спазмолитиков показал, что этот класс препаратов лучше, чем плацебо, для профилактики рецидивов симптомов СРК.

Следует отметить растущий интерес к изучению влияния на клинические проявления СРК так называемой комплементарной и альтернативной медицины и, в частности, фитотерапии, в качестве основной или дополнительной терапии заболевания. При этом эффективность современной фитотерапии оценивается по критериям «медицины, основанной на доказательствах» (Evidence-based medicine – ЕВМ) [3, 20].

Многофакторность СРК послужила основанием для разработки уникального комбинированного фитопрепарата Иберогаст® (Iberogast®), в состав которого включено 9 экстрактов травяных растений. Иберогаст® первоначально использовался для лечения функциональной диспепсии в Германии. В последующем данный фитопрепарат стал с успехом применяться при СРК [22, 26]. В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности Иберогаста при overlap syndrome. При разработке данного фитопрепарата была впервые реализована идея мульти-



таргетности (многоцелевого воздействия). Необходимо подчеркнуть, что при проведении мультитаргетной терапии речь идет не просто о суммации лечебных эффектов отдельных лекарственных растений, но и об их синергизме и взаимопотенцировании.

Иберогаст® существует на европейском рынке уже более 30 лет и представляет собой фиксированную комбинацию растительных компонентов – препарат SWT 5. В его состав входят 15 мл экстракта иберийки горькой (1:2, экстрагент этанол 50%) и экстракты (1:3, экстрагент этанол 30%) корня дягиля лекарственного (10 мл), расторопши пятнистой (10 мл), плодов тмина обыкновенного (10 мл), чистотела майского (10 мл), ромашки аптечной (20 мл), солодки голой (10 мл), мелиссы лекарственной (10 мл) и мяты перечной (5 мл) на 100 мл раствора [24]. Согласно данным многочисленных клинических исследований, действие препарата является высокоэффективным и хорошо переносимым. При этом эффективность данного фитопрепарата при лечении СРК и функциональной диспепсии подтверждена на высшем уровне клинических доказательств.

В качестве примеров приведем результаты ряда клинических исследований, посвященных изучению клинической эффективности указанного препарата при СРК. Первая работа проведена в Германии у 208 пациентов с СРК с разными вариантами течения синдрома. Дизайн исследования полностью отвечал критериям ЕВМ. Это было 4-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. В этой работе продемонстрировано, что применение препарата значительно улуч-

шало состояние пациентов с СРК и существенно влияло на болевой абдоминальный синдром, уменьшая его (рис. 1) [15].

Правомерность концепции мультитаргетного лечебного эффекта препарата подтверждает рис. 2. Сочетание 9 лекарственных растений оказалось достоверно более эффективным, чем влияние отдельных компонентов.

Отдельно нужно отметить доказанную безопасность Иберогаста. Все токсикологические исследования были проведены в соответствии с текущими международными рекомендациями (ICH, OECD, FDA/Jap. MWDH) для авторизации на рынке медицинских препаратов (New chemical entity – NCE). Данные исследования не выявили каких-либо токсических или мутагенных эффектов, еще раз подтверждая безопасность препарата.

Иберогаст® является единственным безрецептурным фитопрепаратом немецкого фармакологического рынка, одобренным для лечения СРК и функциональной диспепсии, а также внесенным в Рекомендации Немецкого общества пищеварительных и метаболических заболеваний (Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten – DGVS) [3, 6].

Эффективность и безопасность Иберогаста в лечении функциональных заболеваний ЖКТ были доказаны в большом числе и других клинических исследований с высоким уровнем доказательности на более чем 7 тыс. взрослых участниках. Суммируя их результаты, можно констатировать следующее: данное лекарственное средство характеризуется выраженной эффективностью при лечении функциональных заболеваний ЖКТ (СРК и функциональная диспепсия); эквивалентной эффективностью по отношению к болевому синдрому и нарушениям транзита в сравнении с прокинетическими препаратами. Переносимость препарата не отличается от плацебо, у данного фитопрепарата отличный профиль безопасности. Для него также характерно раннее и прогнозируемое начало действия – устранение симптомов в течение 15–30 мин после приема. Это имеет и существенное практическое значение, поскольку расширяет сферу применения препарата, позволяя использовать его не только в режиме курсовой терапии, но и в режиме «по требованию» [10].

Как отмечалось выше, в Рекомендациях РГА подчеркивается, что диагноз СРК – это диагноз исключения. Процесс дифференциальной диагностики может протекать до-

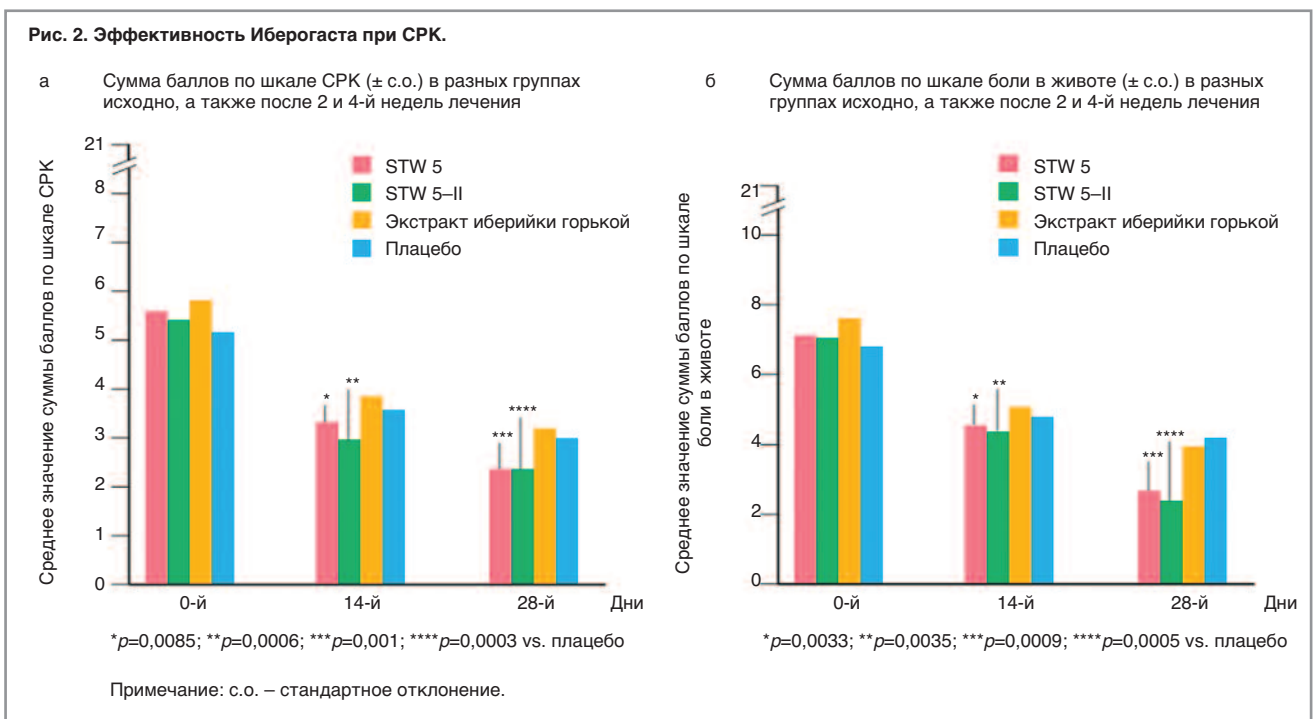


Таблица 5. Действие каждого растительного компонента Иберогаста на функциональные расстройства кишечника при СРК [34]

Функциональное расстройство	Гипокинезия	Гиперкинезия	Секреция кислот	Воспаление	Оксидативный процесс
Экстракт					
Иберийка горькая	Умеренный эффект	Слабый эффект	Умеренный эффект	Сильный эффект	Слабый эффект
Дягиль лекарственный	Нет эффекта	Сильный эффект	Умеренный эффект	Слабый эффект	Умеренный эффект
Тмин обыкновенный	Нет эффекта	Слабый эффект	Умеренный эффект	Сильный эффект	Слабый эффект
Расторопша пятнистая	Нет эффекта	Умеренный эффект	Умеренный эффект	Умеренный эффект	Умеренный эффект
Чистотел майский	Умеренный эффект	Нет эффекта	Нет эффекта	Умеренный эффект	Умеренный эффект
Солодка голая	Нет эффекта	Умеренный эффект	Слабый эффект	Сильный эффект	Слабый эффект
Ромашка аптечная	Умеренный эффект	Сильный эффект	Сильный эффект	Слабый эффект	Умеренный эффект
Мелисса лекарственная	Нет эффекта	Слабый эффект	Умеренный эффект	Умеренный эффект	Сильный эффект
Мята перечная	Нет эффекта	Умеренный эффект	Слабый эффект	Сильный эффект	Сильный эффект

статочное длительное время. В связи с этим перед клиницистом встает неизбежный вопрос об оптимальной, безопасной и эффективной терапии на этапе диагностического поиска. Представляется, что применение Иберогаста в этой ситуации является оптимальным решением, поскольку купирование симптоматики приведет к улучшению самочувствия пациента и в то же время не будет создавать препятствия для дальнейшей дифференциальной диагностики.

Указанные клинические эффекты Иберогаста обусловлены следующими ключевыми механизмами действия препарата:

1. Влияние на серотониновые (5-НТ₃ и 5-НТ₄), мускариновые (M₃) и опиоидные рецепторы сопровождается нормокинетическим влиянием на моторику ЖКТ. Показано, что этот препарат обладает спазмолитическим действием и тем самым устраняет гиперкинез/гипертонус. Кроме того, препарат активирует желудочно-кишечную мускулатуру и нормализует кишечный транзит, действует прокинетически при гипокинезе, снижает гиперчувствительность, уменьшая возбудимость нервных волокон и снимая боль.

2. Цитопротективные эффекты опосредованы влиянием на простагландиную систему (в частности, Иберогаст® повышает концентрацию простагландина E₂ в желудке).

3. Просекреторный эффект Иберогаста проявляется в основном благодаря экстракту дягиля лекарственного и в меньшей степени – экстрактам мяты перечной и мелиссы. Их эффекты основаны на активации сАМР- и Са²⁺-активируемых Cl⁻-каналов, что оказывает положительное влияние на нормализацию запоров [29].

4. Антиоксидантные эффекты Иберогаста обусловлены наличием в его составе растительных флавоноидов и фенол-карбоновых кислот. К примеру, антиапоптотический эффект оказывается посредством влияния веществ из экстракта дягиля лекарственного на уровень экспрессии антиапоптотических белков семейства Bcl [30].

5. Иберогаст® обладает ветрогонным действием. Доказано, что сочетание экстрактов мяты перечной и тмина обыкновенного обеспечивает максимальную эффективность в снижении газообразования в кишечнике [31].

6. Противовоспалительный эффект Иберогаста основан на способности веществ экстракта мяты перечной снижать уровень провоспалительных цитокинов и интерлейкина-8 [32].

7. Выявлено значительное влияние Иберогаста на микробиом кишечника. В экспериментах *in vitro* было показано, что препарат снижает активность микроорганизмов из числа условно-патогенной микрофлоры кишечника [33].

Помимо перечисленных, Иберогаст® обладает рядом других не менее важных эффектов, влияющих на функционирование кишечника (табл. 5).

Выводы

• Суммируя материалы статьи, нужно отметить, что СРК является широко распространенным функциональным расстройством ЖКТ, имеющим биопсихосоциальный многофакторный генез.

• Диагноз СРК базируется на наличии Римских критериев IV, однако их наличие не исключает углубленной дифференциальной диагностики. Практический врач всегда должен помнить, что СРК – это диагноз исключения.

• Лечение СРК является многоуровневым и обращенным к разным звеньям оси «мозг–кишка». Необходимость полифармакотерапии создает предпосылки для нежелательных лекарственных взаимодействий и увеличения количества нежелательных эффектов.

• Одной из реальных возможностей оптимизации лечения является применение лекарственных средств с мультитаргетным (многоцелевым) действием.

• Приведенные клинические данные позволяют утверждать, что арсенал терапевтов и гастроэнтерологов пополнился высокоэффективным и безопасным комбинированным фитопрепаратом для лечения функциональных расстройств ЖКТ.

• При этом речь идет как об изолированных расстройствах отдельных зон пищеварительного тракта (в данной статье анализировались особенности СРК), так и о синдромах перекреста, или наложения.

Литература/References

1. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А.. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. Методическое пособие. М., 2016. / Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheravyy Iu.A.. Sindrom razdrzhenhogo kishhechnika. Rimskie kriterii IV. O roli visteral'noi giperchuvstvitel'nosti i sposobakh ee korrektsii. Metodicheskoe posobie. M., 2016. [in Russian]
2. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (5): 99–103. / Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Rimskie kriterii sindroma razdrzhenhogo kishhechnika IV peresmotra: est' li printsipial'nye izmeneniya? Natsional'naia shkola gastroenterologov, gepatologov. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (5): 99–103. [in Russian]
3. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2009; 104 (1): 1–35.
4. Lacy BE, Mearin FTn, Lin Chang et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393–407.
5. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol 2014; 6: 71–80.
6. Chaudhary NA, Trulove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. Q J Med 1962; 31: 307–22.
7. Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1229–39.

8. Ford AC et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (5): 401–9.
9. Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133: 799–807.
10. Irritable bowel syndrome. *Br Med J* 1972; 1 (5794): 197–8. Noauthorslisted.
11. Kim HG et al. G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18 (2): 205–10.
12. Kruse FH. Functional disorders of the colon: the spastic colon, the irritable colon, and mucous colitis. *Cal West Med* 1933; 39 (2): 97–103.
13. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1480–91.
14. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712–21.
15. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 271–9.
16. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978; 2 (6138): 653–4.
17. O'Donnell LJD, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Br Med J* 1990; 300: 439–40.
18. Oliver Grudmann and Saunjo L. Yoon Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: An integrative view. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (2): 346–62.
19. Palsson O, Heymen S, Whitehead WE. Abdominal pain versus abdominal discomfort: implications for diagnostic assessment of irritable bowel syndrome (IBS). *United Eur Gastroenterol J* 2014; 2: 405.
20. Rösch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 401–8.
21. Saito YA, Locke GR, Talley NJ et al. A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (10): 2816–24.
22. Simmen U, Kelber O, Okpanyi SN et al. Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 2006; 13 (Suppl. 5): 51–5.
23. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 (Suppl. 2): I143–I147.
24. Von Arnim U, Peitz U, Vinson B et al. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1268–75.
25. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–407.
26. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: 775–85.
27. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М., Буторова Л.И. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра (2016): что нового? Клиническая медицина. / Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M., Butorova L.I. Rimskie kriterii sindroma razdrzhenного kishhechnika IV peresmotra (2016): chto novogo? Klinicheskaia meditsina. [in Russian]
28. Батунова Л.И., Томила Г.М. Синдром раздраженного кишечника: основные принципы диагностики и лечения в поликлинической практике. М.: Прима Принят, 2014. / Baturova L.I., Tomilina G.M. Sindrom razdrzhenного kishhechnika: osnovnyye printsipy diagnostiki i lecheniya v poliklinicheskoi praktike. M.: Prima Priniat, 2014. [in Russian]
29. Allam S et al. Extracts from peppermint leaves, lemon balm leaves and inparticular angelica roots mimic the pro-secretory action of the herbal preparation STW5 in the human intestine. *Phytomedicine* 2015; 22: 1063–70.
30. Mohamed T. Khayyala et al. A multi-component herbal preparation, STW 5, shows anti-apoptotic effects in radiation induced intestinal mucositis in rats. *Phytomedicine* 2014; 21: 1390–9.
31. Hames N, James KC, Pugh WK. Antifoaming and carminative actions of volatile oils. *J Clin Pharmacy* 1978; 2: 171–7.
32. Ulrich-Merzenich G, Shcherbakova A, Kelber O, Abdel-Aziz H. Multitargeting of STW 5 – the contribution of its components to the anti-inflammatory activity. *Digestive Disease Week, Chicago* 2017.
33. Koskinen K. Interaction between the herbal preparation on STW 5 and human intestinal bacteria in vitro. *Digestive Disease Week, Chicago* 2017.
34. Vinson B. Development of Iberogast: Clinical Evidence for Multicomponent Herbal Mixtures. In: Cooper R, Kronenberg F, editors. *Botanical medicine: from bench to bedside*. New Rochelle: Mary Ann Liebert, 2009; p. 167–89.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Симаненков Владимир Ильич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: visimanenkov@mail.ru

Сундукова Зарина Руслановна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: zarina.sundukova@gmail.com

Соловьева Ольга Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова»

Кожные проявления целиакии: что нужно знать практикующему врачу-гастроэнтерологу?

М.В.Жучков^{1,2✉}, С.Н.Котляров²

¹ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер». 390046, Россия, Рязань, ул. Спортивная, д. 9;

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

✉misha.juchkov@gmail.com

В статье приведены наиболее распространенные дерматологические проявления глютен-чувствительной энтеропатии, своевременная диагностика которых важна для практикующего врача-гастроэнтеролога. Авторы приводят собственные клинические наблюдения и анализируют опыт мировой периодической литературы по значимости отдельных кожных проявлений как возможных диагностических маркеров целиакии. В статье даны простые клинические описания кожных проявлений целиакии, полезные для практикующего врача – гастроэнтеролога и терапевта.

Ключевые слова: целиакия, кожные проявления, глютеносенситивная энтеропатия.

Для цитирования: Жучков М.В., Котляров С.Н. Кожные проявления целиакии: что нужно знать практикующему врачу-гастроэнтерологу? Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 45–51. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.45-51

REVIEW

Skin manifestations of coeliac disease: what practicing gastroenterologist needs to know?

M.V.Zhuchkov^{1,2✉}, S.N.Kotlyarov²

¹Ryazan State Regional Dermato-Venerological Clinic. 390046, Russian Federation, Ryazan, ul. Sportivnaia, d. 9;

²I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Riazan', ul. Vysokovolt'naia, d. 9

✉misha.juchkov@gmail.com

Abstract

The article discusses the most frequent dermatological manifestations of gluten enteropathy, prompt diagnosis of which plays a significant role for practicing gastroenterologists in disease management. The authors report their own clinical observations and analyze the published literature on clinical relevance of specific skin manifestations as diagnostic markers for coeliac disease. The article provides simple description of skin manifestations of coeliac disease that will be useful for practicing physicians and gastroenterologists.

Key words: coeliac disease, skin manifestations, gluten enteropathy.

For citation: Zhuchkov M.V., Kotlyarov S.N. Skin manifestations of coeliac disease: what practicing gastroenterologist needs to know? Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 45–51. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.45-51

К огромному сожалению, в российской клинической дерматологии незаслуженно большое внимание уделяется дерматогastroинтестинальной коморбидности. Большинство врачей-дерматологов в нашей стране, несмотря на отсутствие какой бы то ни было доказательной базы, продолжают верить в некую тайную связь между, например, акне и кишечным дисбиозом, между атопическим дерматитом (АтД) и болезнями кишечника, между псориазом и заболеваниями печени и пр. И, к сожалению, эти ошибочные представления о патогенезе кожных болезней значительно изменяют вектор лечения таких больных, направляя их по пути наивной, но чарующей надежды на излечение от дерматологической патологии после устранения проблем с желудочно-кишечным трактом. Эти пациенты всегда испытывают серьезные разочарования после понимания того, что вслед за регрессом клинических проявлений гастроэнтерологической патологии с их кожи не ушел дерматоз. Причина такой ситуации понятна. Отдавая, например, назначение ретиноидов, топических антибактериальных препаратов и прочих эффективных дерматотропных вмешательств пациенту для контроля над акне и рекомендуя ему «средства для коррекции кишечного дисбиоза», мы значительно ухудшаем прогноз кожного процесса, увеличиваем степень тяжести дерматоза, повышаем риск формирования постугревых рубцов и т.д. Нисколько не умаляя клиническую важность коррекции ки-

шечного дисбиоза, необходимо отметить, что врачи разных специальностей забывают о том, что эу- и пробиотики бесполезны как средства лечения, например, угревых высыпаний. И в современной гастроэнтерологии и дерматологии это отнюдь не единственный пример такого рода клинического заблуждения.

На фоне исследовательского «псевдонаучного бума», посвященного, например, коррекции гастроинтестинальной патологии у пациентов с АтД и другими заболеваниями кожи, мы стали забывать о тех клинических ситуациях, когда врачам – дерматологам и гастроэнтерологам действительно необходимо объединять свои усилия для корректного оказания специализированной медицинской помощи коморбидным пациентам. Одним из таких заболеваний, при котором кожные и интестинальные проявления связаны общими патогенетическими иммунными механизмами, является глютеносенситивная энтеропатия.

Целиакия (синонимы: глютен-чувствительная энтеропатия, нетропическая спру, болезнь Ги–Гертера–Гейбнера) является хроническим системным заболеванием, львиная доля клинико-иммунологических проявлений которого ассоциирована с абнормальной иммунологической реакцией на глиадин и другие белковые ингредиенты пшеницы и злаковых (овес, ячмень, рожь). Фундаментом для иммунологических реакций, возникающих при целиакии, является генетическая предрасположенность. Указанные

иммунопатологические процессы связаны с первичным повреждением глиадином и родственными ему белками слизистой оболочки тонкой кишки.

T-лимфоциты слизистой тонкой кишки распознают антигенные полипептидные структуры глиадина, относящиеся к DQ-молекулам. После этого концентрация глиадин-специфических CD4+ и CD8+ T-лимфоцитов в эпителиальной выстилке ворсин тонкого кишечника у предрасположенных лиц начинает резко возрастать. Увеличивается экспрессия соответствующих цитокинов. Повышается выработка антиретрикулиновых, антиглиадиновых и антиэндомизальных антител в венозной плазме пациента. Все эти иммунопатологические процессы приводят к уплотнению, значительному укорочению, а в последующем и полному исчезновению ворсин тонкой кишки и удлинению кишечных крипт. При проведении патогистологического исследования определяются постепенная деформация поверхностного эпителия (как правило, за счет разрушения щеточных краев клеток) и замещение цилиндрического тонкокишечного эпителия кубическим. Визуализируются лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки кишки и лимфоидная инфильтрация эпителия.

Клинические проявления целиакии характеризуются чрезвычайной вариабельностью, но в типичных клинических ситуациях – диареей, полифекацией, стеатореей, т.е. развитием синдрома мальабсорбции. В некоторых ситуациях клиническая картина глютенной энтеропатии может проявляться еще более неспецифическими симптомами: недифференцированными болями в животе, эпизодами вздутия живота, транзиторной диареей, внекишечными проявлениями. Последние зачастую и являются ориентиром для практикующего врача-гастроэнтеролога в постановке правильного диагноза или по крайней мере верного выбора направления диагностического поиска.

Кожные проявления целиакии также характеризуются чрезвычайной вариабельностью не только по своим иммунопатогенетическим механизмам возникновения, но и по клиническим характеристикам. Именно поэтому целью данной статьи является ознакомление практикующих врачей-гастроэнтерологов с основами дерматологической семиотики заболеваний кожи, которые могут быть ассоциированы с глютенной энтеропатией.

Одной из работ, которая по праву может именоваться классической по данной проблеме, является работа P.Humbert и соавт., опубликованная в «European journal of dermatology» в 2006 г., – «Gluten intolerance and skin diseases» [1]. В качестве критерия принадлежности кожного заболевания к группе ассоциированных с целиакией авторами в этой работе предлагается критерий *ex juvantibus*, т.е. улучшение/исчезновение заболевания на фоне аглутеновой диеты. Кроме того, авторы разделяют все кожные проявления целиакии на четыре категории – аутоиммунные, аллергические, воспалительные и смешанные. В каждой из них выделяют подгруппы патологических процессов, в отношении которых доказана патогенетическая связь, заболевания, при которых имеются серологические признаки такой ассоциации, и заболевания, ассоциация которых с целиакией вероятнее всего носит случайный характер.

В статье мы постарались кратко и последовательно осветить наиболее распространенные дерматологические проявления целиакии. Клинические примеры, приводимые авторами, являются их собственными наблюдениями над пациентами ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» за период 2010–2017 гг.

Герпетиформный дерматит Дюринга

В 1884 г. выдающийся американский дерматолог Адольф Лоуиз Дюринг выделил из группы буллезных дерматозов заболевание, проявляющееся полиморфной сы-

пью с отчетливым преобладанием везикулезных и буллезных элементов. Именно с этого момента герпетиформный дерматит стал самостоятельным кожным заболеванием, но при этом длительный отрезок времени его истинные причины формирования оставались неизученными. История коморбидности этого заболевания берет свое начало с 1999 г., когда W.Deiterich и соавт. впервые определили в плазме таких пациентов антитела к тканевой транслугтаминазе [2]. Marks и соавт. (1993 г.) обратили внимание не только на частую ассоциацию герпетиформного дерматита с болезнью Ги–Гертера–Гейбнера, но и на иммунологическое и патогенетическое сходство этих двух нозологий [3]. Большое количество последующих клинических исследований показало, что исключение глютена из рациона питания человека приводит к уменьшению не только проявлений целиакии, но и очагов герпетиформного дерматита Дюринга.

В большинстве ранних эпидемиологических исследований распространенность симптомов глютенной энтеропатии у больных дерматитом Дюринга колебалась в пределах от 60 до 80% [4]. В настоящее время наличие уточненных диагностических критериев целиакии и латентных форм этого заболевания позволяет с уверенностью говорить о дерматите Дюринга как о кожном проявлении различных клинико-иммунологических форм глютенной энтеропатии [5].

Клинические проявления герпетиформного дерматита Дюринга хоть и характеризуются значительной вариабельностью, но в классическом виде весьма просты для интерпретации специалистом недерматологом. Уже в самом названии описываемой нозологии заложен ключ к пониманию клинической картины заболевания. Что означает слово «герпетиформный»? Значит – похожий на герпес! А как выглядит герпес? В классической клинической картине герпетические высыпания представляют собой пузырьки, заполненные серозной жидкостью и располагающиеся сгруппированно на общем эритематозном (красном) основании. Аналогичная ситуация наблюдается и при герпетиформном дерматите Дюринга с единственным, но принципиальным отличием: на общем эритематозном основании группируются не только пузырьки! Кроме них при дерматите Дюринга можно увидеть большое количество иных элементов сыпи (эффлоресценций), таких как папулы (возвышающиеся над поверхностью кожи небольшие уплотненные полушаровидные очаги), волдыри (слегка уплотненные, отечные, возвышающиеся над поверхностью кожи элементы сыпи с сохраненной дерматоглификой, т.е. кожным рисунком), буллы (пузырьки, превышающие по площади размер в 0,5 см) и др. Таким образом, основными клиническими характеристиками дерматита Дюринга являются, во-первых, так называемый истинный полиморфизм элементов сыпи, т.е. наличие нескольких видов герпетиформно сгруппированных эффлоресценций (папул, пузырьков, булл, волдырей и т.д.), а во-вторых, наличие зуда в области высыпаний как неотъемлемого признака данной болезни. Дерматит Дюринга имеет некоторые излюбленные локализации, чаще других поражаемые при данном заболевании, – локти, колени, ягодицы, крестцовая область. Но топическое распределение эффлоресценций не является патогномоничным признаком этой кожной патологии и не может быть использовано врачом-терапевтом (гастроэнтерологом) как диагностический критерий. На рис. 1 представлена пациентка К. 54 лет, страдающая целиакией с характерным герпетиформным расположением элементов сыпи. На эритематозных «площадках» можно наблюдать папулы, волдыри и эрозии в местах бывших пузырьков и булл (рис. 1, а). И при осмотре с расстояния видно, что высыпания расположены «островами» или «островками», но основополагающий признак, отражающий герпетиформное положение эффлоресцен-

Рис. 1. Герпетиформный дерматит Дюринга, ассоциированный с целиакией.



ций, сохраняется даже при наличии папул, везикул, волдырей небольшими группами (рис. 1, б, в).

Очаговая алопеция

Гнездная (очаговая) алопеция, являясь самостоятельным хроническим аутоиммунным заболеванием кожи и ее придатков, проявляющимся очагами полной потери волос на коже волосистой части головы и/или иных участках, весьма часто ассоциируется с целиакией [6]. Несмотря на обнаружение у некоторых пациентов специфических антител к антигенным детерминантам волосяных фолликулов, гнездная алопеция является CD8+ Т-клеточноопосредованным заболеванием [7]. В связи с этим особенно интересным представляется ее ассоциация с целиакией. Распознать гнездную алопецию специалисту недерматологу чрезвычайно просто по двум важнейшим клиническим признакам. Во-первых, появление участков полного или почти полного выпадения волос в основном на волосистой части головы. Эту локализацию заболевания крайне просто идентифицировать, но не стоит забывать о том, что очаг выпадения волос может возникнуть на любом участке кожного покрова и тогда врачу-гастроэнтерологу понадобятся хорошее зрение и внимательность, чтобы распознать очаг выпадения, например, пушковых волос в области предплечья. Во-вторых, определяемые невооруженным глазом так называемые устья волосяных фолликулов в участках утраченных волос. Визуально они выглядят, как пустые воронки, из которых в последующем будут расти новые анагеновые волосы. Последний признак не менее важен, чем первый, так как позволяет дифференцировать гнездную алопецию от псевдопеллады Брокка и других форм рубцового выпадения волос.

На базе нашего учреждения наблюдалась пациентка Ш. 48 лет с непереносимостью глютена и обнаружением в плазме крови антител к эндомиозию. Признаки очаговой гнездной алопеции у нее регрессировали спустя несколько месяцев после назначения ей безглютеновой диеты без использования каких-либо специфических топических дерматотропных лекарственных препаратов (рис. 2).

Кожный васкулит

Большая часть описанных в периодической литературе случаев васкулита, ассоциированного с целиакией, приходится на так называемый некротизирующий (язвенно-некротический) васкулит [8]. Его ассоциация с целиакией, так же как и другими кожными проявлениями данной энтеропатии, не изучена, но имеет весомую теоретическую патогенетическую подоплеку.

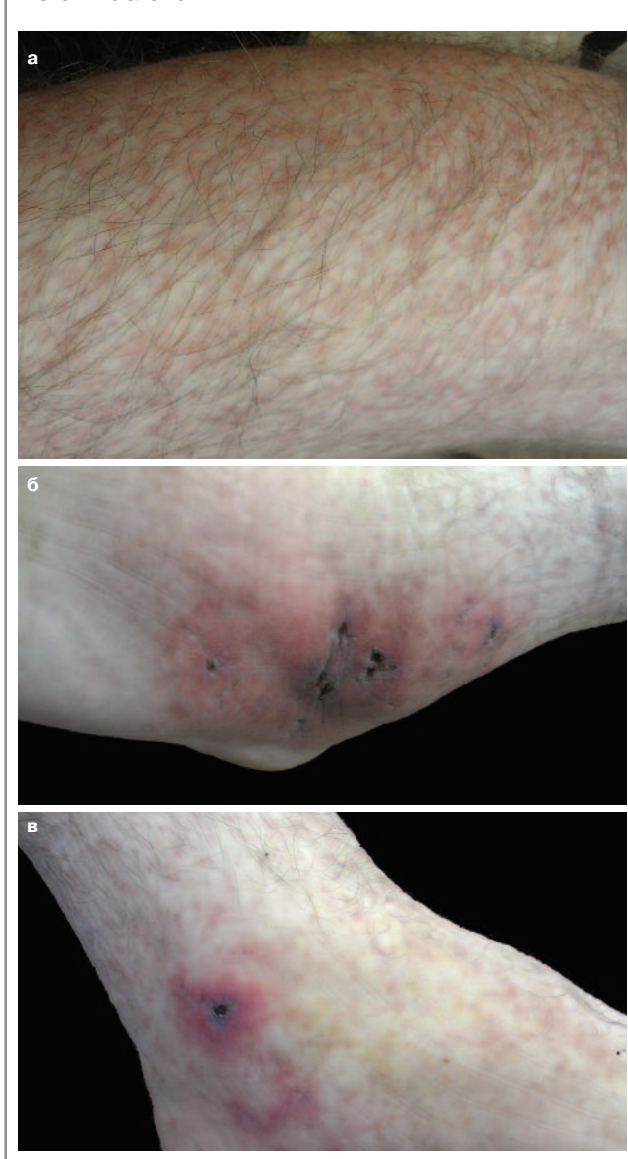
Для практикующего врача-гастроэнтеролога интерпретация клинических проявлений некротизирующего васкулита, ассоциированного с целиакией, достаточно трудна, так как спектр дифференциально-диагностических альтернатив в данном случае чрезвычайно широк, особенно при минимальных кожных проявлениях.

Клинически очаги некротизирующего васкулита представлены двумя видами эфлоресценций. Во-первых, распространенными геморрагическими пятнами (петехиями и экхимозами), не возвышающимися над поверхностью кожи (рис. 3, а), а во-вторых, синюшными ограниченными нодулярно-бляшечными элементами с участками изъязвления на поверхности (рис. 3, б, в). На рис. 3 – пациент Р., страдающий глютенной энтеропатией, у него в возрасте 21 года дебютировали проявления некротизирующего васкулита в области нижних конечностей, что является излюбленной локализацией для данного сосудистого поражения кожи. На фоне аглютеновой диеты макулезные (пятнистые) геморрагические элементы полностью регрессировали в течение 1 мес, в то время как язвенные элементы потребовали дополнительного назначения специфической дерматотропной терапии.

Рис. 2. Гнездная алопеция, ассоциированная с целиакией: а – до аглютенной диеты; б – на фоне аглютенной диеты.



Рис. 3. Васкулит, ассоциированный с целиакией: а – макулезные геморрагические элементы; б, в – нодулярные и язвенные элементы.



Термин «крапивница» сигнализирует практикующему врачу-гастроэнтерологу, что высыпания в данном случае аналогичны тем, которые оставляет на коже неизвестное многолетнее растение *Urtica urens* при соприкосновении с ним. Таким образом, высыпания при крапивнице представляют собой отечные возвышающиеся над поверхностью кожи бляшки различных размеров и форм. Один из важнейших признаков, позволяющих врачу недерматологу отличить высыпания крапивницы от других дерматозов, – это сохраненный кожный рисунок на поверхности таких очагов. На представленном изображении – пациентка Д. 39 лет, страдающая целиакией (рис. 4), с типичными уртикарными высыпаниями в области туловища. Стоит отметить, что аглютенная диета в данном клиническом наблюдении не изменила течение крапивницы даже после полного разрешения.

Крапивница

Еще одним дерматозом, ассоциированным с целиакией в силу патогенетической общности иммунологических механизмов формирования, является хроническая крапивница [9]. Термин «хроническая» означает, что суммарный анамнестический срок существования уртикарных элементов у пациента всегда превышает 6 мес. Но это отнюдь не означает, что все 6 мес у пациента непрерывно существуют высыпания. Отдельно взятый элемент крапивницы существует не более 72 ч, после чего он исчезает без следа, но за этот отрезок времени на кожном покрове пациента в других местах появляются новые элементы крапивницы.

Атопический дерматит

Несмотря на то что АтД является весьма гетерогенным в патогенетическом плане заболеванием кожи, он иногда ассоциируется с целиакией. Наряду с нарушением барьерной функции эпидермиса, которая вызвана точечными мутациями генов, кодирующих экспрессию белков липидной мантии Маркеонини (лорикрина, филагрина и др.), АтД имеет вариабельную иммунологическую патогенети-

Рис. 4. Хроническая крапивница, ассоциированная с целиакией.

ческую составляющую с преимущественным вовлечением в патологический процесс Т-лимфоцитов. Возможность иммунопатогенетической связи АтД и целиакии дискуссионна, однако частота такого рода коморбидности не самая низкая среди других проявлений глютенной энтеропатии [10].

В клиническом плане визуальная диагностика АтД у врачей-гастроэнтерологов редко вызывает затруднение. Прежде всего это связано с исконно русской традицией врачей-дерматологов видеть среди причин АтД патологию желудочно-кишечного тракта. Данное заблуждение просуществовало на территории нашей страны несколько десятилетий, и, к сожалению, даже в настоящее время среди врачей разных специальностей находятся сторонники этой точки зрения.

АтД – заболевание, имеющее зависящую от стадии клиническую картину. В первые годы жизни у таких детей имеется мокнущая эритема в области щек и ягодиц, в последующем, в раннем детстве, мокнутие постепенно исчезает и сменяется так называемой лихенификацией. Последняя представляет собой участки кожи, слегка возвышающиеся над поверхностью кожи (преимущественно в области складок – локтевых, подколенных) с акцентуированным кожным рисунком. В подростковом и взрослом возрасте дерматоз теряет складчатую локализацию и, как правило, локализуется на верхней половине туловища. Характер высыпаний в этот период либо не меняется, либо утрачивает лихенифицированный характер и становится пруригическим, с формированием множественных папулезных сильно зудящих возвышающихся над поверхностью кожи очагов. Единым симптомом, связывающим все стадии АтД в любом возрасте пациента, является зуд.

АтД у пациентов, страдающих целиакией, не имеет характерных клинических особенностей, за исключением некоторого улучшения течения заболевания на фоне безглютеновой диеты.

Псориаз

Еще одним заболеванием, патогенетическая связь которого с целиакией дискуссионна, является псориаз. Упоминания о такого рода коморбидности в литературе немногочисленны [11]. Клиническая картина данного дерматоза, как правило, узнаваема и не представляет диагностических затруднений даже для врачей недерматологов (в том числе гастроэнтерологов). Проявления представлены множественными монотипными бляшками, как правило возвышающимися над поверхностью кожи, хорошо осязаемыми при пальпации, розово-красного цвета, покры-

Рис. 5. Псориаз, ассоциированный с целиакией.

тыми многочисленными серебристыми чешуйками на поверхности. Под нашим наблюдением находился пациент А. 58 лет, страдающий глютенной энтеропатией и псориазом (рис. 5). Как можно наблюдать, эффоресценции у данного пациента клинически неотличимы от аналогичных при псориазической болезни, не ассоциированной с целиакией. Этот факт подчеркивает неоднозначность патогенетической связи в рамках такой коморбидности.

Остальные заболевания кожи, приведенные в статье далее, имеют не столь очевидную патогенетическую и иммунологическую связь с глютенной энтеропатией, но так или иначе могут быть с ней ассоциированными.

Витилиго

Несмотря на тот факт, что витилиго является генетически детерминированным заболеванием кожи с мультифакторным патогенезом потери меланоцитов в очагах депигментации, относительно частая ассоциация этой патологии с различными аутоиммунными заболеваниями делает ассоциацию витилиго с целиакией весьма вероятной. В периодической литературе описаны случаи такой клинической коморбидности [12]. Процесс клинического распознавания витилиго для врачей недерматологов несложен, в отличие от процесса его дифференцирования с другими депигментирующими заболеваниями кожи. Витилиго всегда проявляется полной потерей коричневого пигмента определенными участками кожного покрова с формированием молочно-белых пятен, без каких-либо признаков воспаления (гиперемии, отека и пр.). Выделение различных клинических форм витилиго, как по характеру расположения очагов (сегментарное, акрофациальное и пр.), так и по механизму утраты пигмента (трихромное, квадрихромное и пр.), для практикующих врачей – гастроэнтерологов и терапевтов не имеет существенного клинического и прогностического значения.

За более чем 90-летнюю историю нашего диспансера на территории Рязанской области наблюдался лишь один пациент с такого рода коморбидностью. Пациент Л. 36 лет с целиакией и сопутствующим унилатеральным сегментар-

Рис. 6. Витилиго, ассоциированное с целиакией.



ным витилиго (рис. 6). Очаги депигментации у данного пациента не реагировали ни на терапию дапсоном, ни на безглютеновую диету, ни на иные попытки селективного влияния на клинически манифестировавший энтеропатический процесс. Представленный витилигинозный процесс отреагировал только на длительную интермиттирующую ПУВА-терапию с топическим применением фотосенсибилизаторов (изопимпенелин, бергаптен и ксантитоксин) почти полным восстановлением пигментации.

Красная волчанка

Учитывая кажущуюся на первый взгляд общность гуморальных иммунологических механизмов формирования этих двух заболеваний, может показаться, что случаи одновременного наличия у пациентов целиакии и дискоидной красной волчанки (ДКВ) – закономерное явление. На самом деле различий между механизмами формирования этих заболеваний намного больше, чем совпадений. Эти различия начинаются с отличающихся антигенных детерминант и заканчиваются различиями в механизмах аутоантителогенеза [13].

Из всего многообразия клинических вариантов кожных форм красной волчанки в литературе имеются описания коморбидности у пациентов с целиакией только в отношении ДКВ.

Клиническая интерпретация очагов ДКВ при внимательном рассмотрении высыпаний в типичных клинических ситуациях для врачей дерматологов не представляет затруднений. Очаги ДКВ преимущественно располагаются на открытых солнцу участках кожи (лицо, область декольте, разгибательные поверхности предплечий и т.д.).

Рис. 7. ДКВ, ассоциированная с целиакией.



Каждый отдельно взятый очаг ДКВ представляет собой совокупность из трех нечетко отграниченных друг от друга зон, расположенных в виде мишени. Периферическая зона очага представлена эритемой, т.е. не возвышающимся над поверхностью кожи красно-розовым пятном. Далее к центру в области такой эритемы появляется зона так называемого фолликулярного гиперкератоза. Ее образуют участки кожи, на которых в области каждого устья волосяного фолликула определяется плотно прикрепленная к нему чешуйка, иногда слегка болезненная при надавливании. В самом центральном участке очага, вслед за зоной описанного шелушения, определяется зона атрофии. Внешне она представляет собой слегка «западающий» участок кожи, кожный рисунок на котором полностью отсутствует.

Под нашим наблюдением находился один коморбидный пациент А. 42 лет, страдающий ДКВ и глютенной энтеро-

патией (рис. 7). Безглютеновая диета у пациента на протяжении 3 мес не повлияла на течение сопутствующей волчанки, что потребовало специфического дерматотропного медикаментозного вмешательства.

Авторы статьи убеждены в том, что практикующие врачи – гастроэнтерологи, терапевты и врачи общей практики должны обладать определенными базовыми знаниями о клинических проявлениях наиболее распространенных ассоциированных с целиакией кожных заболеваний. Эти знания могут оказаться полезными в дифференциально-диагностическом плане при обследовании пациента с синдромом мальабсорбции/мальдигестии и помогут интернистам в интерпретации увиденного на коже. Большинство других (помимо целиакии) как распространенных, так и сравнительно редких заболеваний, проявляющихся мальабсорбционным синдромом, либо не сопровождаются дерматологическими проявлениями (болезнь Уиппла, лимфомы тонкой кишки, дисахоридазная энтеропатия и пр.), либо эти кожные проявления настолько специфичны, что дифференцировать их с целиакией просто (синдром Гарднера, синдром Пейтца–Еггерса–Турена и пр.). Таким образом, уяснение основных кожных проявлений глютенной энтеропатии, а также знание основ дерматологической семиотики заболеваний кожи, ассоциированных с целиакией, позволяют практикующему врачу – терапевту и гастроэнтерологу провести безошибочный дифференциальный диагноз.

Литература/References

1. Humbert P et al. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol* 2006; 16 (1): 4–11.
2. Dieterich W et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113 (1): 133–6.
3. Gawkrödger DJ et al. Dermatitis herpetiformis and established coeliac disease. *Br J Dermatol* 1993; 129 (6): 694–5.
4. Shuster S, Watson AJ, Marks J. Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1968; 1 (7552): 1101–6.
5. Collin P et al. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med* 2017; 49 (1): 23–31.
6. Mokhtari F et al. The Frequency Distribution of Celiac Autoantibodies in Alopecia Areata. *Int J Prev Med* 2016; 7: 109–10.
7. Ertekin V, Tosun MS, Erdem T. Screening of celiac disease in children with alopecia areata. *Indian J Dermatol* 2014; 59 (3): 317.
8. Alegre VA et al. Adult celiac disease, small and medium vessel cutaneous necrotizing vasculitis, and T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19 (5 Pt. 2): 973–8.
9. Heffler E, Bruna E, Rolla G. Chronic urticaria in a celiac patient: role of food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014; 24 (5): 356–7.
10. Röss K et al. Low prevalence of IgA anti-transglutaminase 1, 2, and 3 autoantibodies in children with atopic dermatitis. *BMC Res Notes* 2014; 7: 310–1.
11. Egeberg A et al. The association between psoriasis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 2017 May 27.
12. Shahmoradi Z et al. Vitiligo and autoantibodies of celiac disease. *Int J Prev Med* 2013; 4 (2): 200–3.
13. Boccuti V et al. An unusual association of three autoimmune disorders: celiac disease, systemic lupus erythematosus and Hashimoto's thyroiditis. *Auto Immun Highlights* 2016; 7 (1): 7–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жучков Михаил Валерьевич – зам. глав. врача ГБУ РО ОККВД, ассистент каф. ФГБОУ ВО РязГМУ. E-mail: misha.juchkov@gmail.com
Котляров Станислав Николаевич – канд. мед. наук, зав. каф. сестринского дела, декан фак-та сестринского дела ФГБОУ ВО РязГМУ

Применение комбинации препаратов полиэтиленгликоля и симетикона в подготовке к рутинной диагностической и лечебной колоноскопии

А.В.Пырх^{1,2✉}, О.В.Ивинская¹, И.И.Широков¹

¹КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр» Минздрава Хабаровского края «Вивея». 680000, Россия, Хабаровск, ул. Запарина, д. 83;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Карла Маркса, д. 35
✉ docavp@mail.ru

Цель – исследование качества подготовки толстой кишки к диагностической и лечебной колоноскопии комбинацией препаратов полиэтиленгликоль (Фортранс) 4 л двухэтапный прием (2+2) и пеногаситель Саб Симплекс 10 мл при индивидуальном подходе к подготовке больных.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 53 пациента. Все они готовились препаратом Фортранс 4 л двухэтапный прием (2+2) с добавлением в последний литр 10 мл симетикона Саб Симплекс (время приема препаратов оговаривалось индивидуально с учетом времени проведения исследования). Использовались видеоэндоскопическая система фирмы Olympus Exera II и Exera III, Бостонская шкала оценки качества подготовки толстой кишки (Boston rating scale of quality of preparation of the colon).

Результаты. По результатам анализа 90,6% пациентов сочли переносимость подготовки удовлетворительной или хорошей и полностью соблюдали рекомендации; 26% отметили уменьшение или купирование нежелательных эффектов после приема последнего литра Фортранса в комбинации с Саб Симплексом. Показатель частоты интубации купола слепой кишки составил 92,6%. В ходе исследования у 52,8% выявлены поверхностные эпителиальные образования в различных отделах толстой кишки, удалены 18 образований.

Заключение. Соблюдение пациентом рекомендаций по диете, двухэтапная подготовка (2+2) полиэтиленгликолем (Фортранс), индивидуальный подход в назначении времени подготовки в зависимости от времени исследования, соблюдение временного интервала между окончанием подготовки и осмотром 3–5 ч, непременно использование пеногасителя (Саб Симплекса) обеспечивают наиболее высокое качество подготовки к исследованию.

Ключевые слова: колоноскопия, подготовка к колоноскопии, препараты для пероральной очистки толстой кишки, Саб Симплекс, Фортранс, симетикон.

Для цитирования: Пырх А.В., Ивинская О.В., Широков И.И. Применение комбинации препаратов полиэтиленгликоля и симетикона в подготовке к рутинной диагностической и лечебной колоноскопии. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 52–54. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.52-54

ORIGINAL RESEARCH

Application of the combination of polyethyleneglycol and symeticone preparations in the preparation for the route diagnostic and medical colonoscopy

A.V.Pyrkh^{1,2✉}, O.V.Ivinskaya¹, I.I.Shirokov¹

¹Consultative Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Khabarovsk territory, “Vivea”. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Zaporina, d. 83;

²Far Eastern State Medical University. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Karla Marksa, d. 35

✉ docavp@mail.ru

Abstract

Goal. The study of quality of preparation of the colon for diagnostic and therapeutic colonoscopy with a combination of drugs polyethylene glycol (Fortrans) 4 litres two-stage method (2+2) and antifoam SAB Simplex 10 ml with an individual approach to preparation of patients.

Materials and methods. The study involved 53 patients. All patients prepared by drug Fortrans 4 litres two-stage method (2+2) with the addition of the last liter 10 ml of simethicone SAB Symplex (time drugs have to be specified individually based on the time of the study). Used video endoscopy system of the company Olympus Exera II Exera III, the Boston rating scale of quality of preparation of the colon.

Results. According to the analysis, 90.6% of patients considered the tolerability of the preparation of satisfactory or good and fully complies with guidelines for training. 26% of patients reported reducing or stopping unwanted effects after taking the last liter of Fortrans in combination with SAB Simplex. The rate of intubation of the dome of the cecum was 92.6%. In the course of the study and 52.8% of the revealed surface epithelial formations in different parts of the colon removed 18 entities.

Conclusion. Patient compliance with recommendations for diet, two-step preparation with polyethylene glycol (Fortrans), individual approach in the appointment of preparation time depending on the time of the study, observance of the time interval between the end of preparation and the inspection of 3–5 hours, the indispensable use of antifoaming agent (SAB Simplex) provide high quality training to the study.

Key words: colonoscopy, preparing for colonoscopy, preparations for oral cleaning of the colon, SAB Simplex, Fortrans, simethicone.

For citation: Pyrkh A.V., Ivinskaya O.V., Shirokov I.I. Application of the combination of polyethyleneglycol and symeticone preparations in the preparation for the route diagnostic and medical colonoscopy. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 52–54. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.52-54

Одним из обязательных условий безопасного и качественного исследования толстой кишки является ее оптимальная («идеальная») подготовка. На качество процедуры влияют как выбор препарата для очищения кишки, так и использование в качестве дополнительной подготовки пеногасителей, повышающих информативность и облегчающих проведение исследования. Особенную актуальность это имеет при проведении лечебных эндоскопических манипуляций, когда требуется максимальная визуализация «зоны интереса».

В статье представлены результаты подготовки толстой кишки с использованием полиэтиленгликоля – ПЭГ (Фортранс) в сочетании с пеногасителем симетиконом (Саб

Симплекс) у 53 пациентов. Сделан вывод, что данная комбинация препаратов обеспечивает идеальную подготовку и улучшает переносимость процедуры у большинства больных.

Введение

Обязательным и важным условием для качественного и безопасного эндоскопического осмотра толстой кишки является подготовка пациентов, результатом которой должно быть отсутствие в кишке не только остаточного содержимого, фрагментов стула или непрозрачной жидкости, но и пузырьков газа, которые не менее препятствуют качественному, быстрому и безопасному осмотру, выполнению эндоско-

пических манипуляций. Кроме того, наличие чистой слизистой увеличивает вероятность выявления минимальных локальных изменений слизистой оболочки, что значительно повышает возможность ранней диагностики патологических изменений, и в первую очередь раннего рака [1, 2].

Изучение использования препаратов симетикона в качестве дополнительного средства к ПЭГ показало, что первый приводит к снижению пенообразования и улучшает переносимость и эффективность колоноскопии за счет снижения объема остаточного кишечного содержимого и улучшения визуализации слизистой оболочки [3–8]. При отсутствии пеногасителей на этапе подготовки, как правило, слизистая покрыта большим количеством пенистого содержимого, что значительно затрудняет, а иногда делает абсолютно невозможной визуализацию слизистой и просвета кишки, удлиняет время проведения процедуры за счет необходимости дополнительного «отмывания» слизистой (рис. 1). Применение симетикона обеспечивает отсутствие пузырьков пены, а прозрачная жидкость легко аспирируется через эндоскоп (рис. 2) [3–8].

Цель – оценка эффективности приема 4 л ПЭГ (Фортранс) split-режим (2+2) в комбинации с 10 мл пеногасителя Саб Симплекс в подготовке к рутинной диагностической и лечебной колоноскопии.

Материалы и методы

В период с июня 2016 г. по октябрь 2017 г. в нашем отделении было выполнено 5600 исследований толстой кишки. Из них около 90% (5040) при подготовке комбинацией препаратов Фортранс split-режим (2+2) и Саб Симплекс. В исследовании принимали участие 53 пациента (44 женщины, 9 мужчин) в возрасте от 23 лет до 81 года (средний возраст 52 ± 29 лет).

В анамнезе у 19 (35,8%) пациентов имело место обследование толстой кишки. Из них у 3 (5,7%) – ректоскопия, 16 (30,1%) – колоноскопия, впервые обследовались 34 (64,2%) человека.

Показания к исследованию толстой кишки у анкетированных: болевой синдром – 20 (37,7%) пациентов, скрининговое обследование – 3 (5,7%), подозрение на новообразование толстой кишки – 2 (3,8%), железодефицитная анемия – 4 (7,5%), синдром раздраженного кишечника – 17 (32,0%), синдром ускоренной СОЭ – 7 (13,2%).

Всем участникам в качестве подготовки было рекомендовано соблюдение бесшлаковой диеты в течение 5 дней, за день до исследования разрешался прием прозрачных жидкостей (прозрачный мясной бульон, чай, вода), раздельный режим приема 4 л Фортранса в комбинации с 10 мл пеногасителя Саб Симплекс (время приема препаратов оговаривалось индивидуально с учетом времени проведения исследования).

Большая часть пациентов – 48 (90,6%) – сочли переносимость подготовки удовлетворительной или хорошей и полностью соблюдали рекомендации по подготовке. У 18 (34%) в ходе подготовки возникли нежелательные эффекты. Из них отмечали незначительную тошноту 15 (28%), вздутие живота и метеоризм – 10 (18,9%), по 1 (1,9%) отметили болезненные ощущения в животе и головокружение после приема последнего литра препарата. Только 5 (9,4%) сочли переносимость подготовки плохой, так как имели место выраженная тошнота и рвота. В связи с чем 3 (5,7%) больных ограничили однократным приемом 2,5 л Фортранса без применения Саб Симплекса. У 13 (26%) пациентов отмечалось уменьшение или купирование нежелательных эффектов после приема последнего литра Фортранса в комбинации с Саб Симплексом.

Оценка качества подготовки к исследованию

Всем пациентам предлагали заполнить анкету, которая содержала вопросы об оценке пациентом своих ощуще-

Рис. 1. Просвет кишки при отсутствии симетикона (Саб Симплекс).



Рис. 2. Просвет кишки при подготовке с использованием препаратов Фортранс и Саб Симплекс.



ний, наличии жалоб во время подготовки: изменялись ли эти ощущения в ходе подготовки (в частности, при употреблении последнего литра Фортранса в комбинации с Саб Симплексом), были ли ранее исследования толстой кишки, если были, то какими препаратами и какая схема подготовки использовалась, как оценил врач качество подготовки?

Качество подготовки кишки к исследованию оценивалось эндоскопистом по Бостонской шкале (Boston rating scale of quality of preparation of the colon) во время исследования. Для оценки толстая кишка делится на три сегмента: правый (слепая и восходящая ободочная кишка), левый (прямая, нисходящая ободочная и сигмовидная кишка), поперечный (поперечно-ободочная кишка с печеночным и селезеночными углами). Каждый сегмент оценивается в баллах от 0 до 3 [9].

Критерии оценки:

- 3 балла – «идеальная» подготовка;
- 2 балла – незначительное количество прозрачного легко аспирируемого содержимого, небольшое количество стула или непрозрачного содержимого;
- 1 балл – видна только часть кишки, остальные участки закрыты непрозрачным содержимым, стулом;

- 0 баллов – сегмент кишки к исследованию не готов.

Сумма этих баллов составляет показатель оценки качества подготовки к исследованию всей кишки от 0 до 9.

Критерии оценки:

- 0–5 баллов – кишка к исследованию не готова или готова плохо;
- 6–8 баллов – хорошая подготовка;
- 9 баллов – идеальная подготовка.

Результаты

С учетом данных анкетирования все пациенты соблюдали бесшлаковую диету, посчитав ее приемлемой.

Этапы подготовки перенесли отлично – 5 (9,4%), хорошо – 20 (37,7%), удовлетворительно – 23 (43,4%) пациента.

В качестве нежелательных эффектов во время подготовки больные отмечали тошноту – 15 (28%), вздутие живота и метеоризм – 10 (18,9%), по 1 (1,9%) отметили болезненные ощущения в животе и головокружение, рвоту – 3 (5,7%).

У 49 (92,6%) пациентов была выполнена тотальная колоноскопия.

В ходе исследования у 28 (52,8%) человек выявлены поверхностные эпителиальные образования в различных отделах толстой кишки от 0,2 до 1,3 см в диаметре, из них удалены 18. Гистологически удаленные эпителиальные образования были представлены: гиперпластическими полипами – 6 (33,3%), тубулярными аденомами – 6 (33,3%), зубчатыми аденомами – 6 (33,3%), одна из которых с признаками дисплазии высокой степени. Воспалительные заболевания толстой кишки выявлены у 9 (17%) пациентов. В одном (1,9%) случае выявлены множественные ангиодисплазии толстой кишки. В остальных случаях данных по поводу патологии толстой кишки не выявлено.

Результаты подготовки толстой кишки к исследованию по Бостонской шкале выглядят следующим образом: 9 баллов (идеальная подготовка) – 32 (60,4%) пациента, 8 баллов – близко к идеальному, только в одном из трех сегментов незначительное количество прозрачного содержимого – 10 (18,9%) пациентов, 7 баллов (хорошая подготовка) – в двух сегментах незначительное количество прозрачного содержимого – 3 (5,7%) случая, 6 баллов (хорошая подготовка) – во всех сегментах прозрачное легко аспирируемое содержимое – 5 (9,4%) пациентов.

Заключение

Результаты наблюдения показали, что соблюдение пациентом рекомендаций по диете, двухэтапная подготовка ПЭГ – Фортранс (2+2), индивидуальный подход в назначении времени подготовки в зависимости от времени исследования, непереносимое использование пеногасителя (Саб Симплекс) обеспечивают высокое качество подготов-

ки к рутинной диагностической и лечебной колоноскопии. Использование Саб Симплекса как дополнительного препарата не только улучшает качество подготовки, но и делает ее более комфортной для пациента. Важно, что данная комбинация препаратов разрешена к применению у пациентов с сахарным диабетом за счет отсутствия в составе Саб Симплекса углеводов.

Литература/References

1. Иванова Е.В., Селезнев Д.Е., Осипова И.В., Федоров Е.Д. Опыт применения сокращенного объема полиэтиленгликоля (Фортранс) в комбинации с бисакодиллом (Дульколак) в подготовке толстой кишки к колоноскопии. *Клин. эндоскопия*. 2012; 1 (32): 2–8. / Ivanova E.V., Seleznev D.E., Osipova I.V., Fedorov E.D. Opyt primeneniia sokrashchennogo ob'ema polietilenglikolia (Fortrans) v kombinatsii s bisakodilom (Dul'kolaks) v podgotovke stolstoi kishki k kolonoskopii. *Klin. endoskopiia*. 2012; 1 (32): 2–8. [in Russian]
2. Кашин С.В. Современные аспекты выполнения колоноскопии с целью скрининга полипов и колоректального рака. *Доказательная гастроэнтерология*. 2012; 2: 89–99. / Kashin S.V. Sovremennye aspekty vypolneniia kolonoskopii s tsel'iu skринinga polipov i kolorekta'nogo raka. *Dokazatel'naia gastroenterologiya*. 2012; 2: 89–99. [in Russian]
3. Веселов В.В., Никифоров П.А., Федоров Е.Д. и др. Клинические рекомендации «Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки». М., 2011; с. 40. / Veselov V.V., Nikiforov P.A., Fedorov E.D. i dr. Klinicheskie rekomendatsii "Podgotovka patsientov k endoskopicheskomu issledovaniu stolstoi kishki". М., 2011; s. 40. [in Russian]
4. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Надежин А.С. и др. Сравнительная оценка современных методик эндоскопического скрининга полипов и раннего рака толстой кишки в условиях эффективной подготовки кишечника Фортрансом. *Клин. эндоскопия*. 2010; 3 (25): 14–9. / Kashin S.V., Zav'ialov D.V., Nadezhin A.S. i dr. Sravnitel'naia otsenka sovremennykh metodik endoskopicheskogo skринinga polipov i rannego raka stolstoi kishki v usloviakh effektivnoi podgotovki kishechnika Fortransom. *Klin. endoskopiia*. 2010; 3 (25): 14–9. [in Russian]
5. Самедов Б.Х. Подготовка больных к инструментальным исследованиям кишечника и забрюшинного пространства: многолетний клинический опыт применения Фортранса. *Клин. эндоскопия*. 2009; 4 (21): 18–24. / Samedov B.Kh. Podgotovka bol'nykh k instrumental'nym issledovaniyam kishechnika i zabryushinnogo prostranstva: mnogoletnii klinicheskii opyt primeneniia Fortransa. *Klin. endoskopiia*. 2009; 4 (21): 18–24. [in Russian]
6. Щербakov П.Л. К вопросу о подготовке кишечника при колоноскопии. *Хирургия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2008; 10 (1). / Shcherbakov P.L. K voprosu o podgotovke kishechnika pri kolonoskopii. *Surgery (Suppl. Consilium Medicum)*. 2008; 10 (1). [in Russian]
7. Park JJ, Lee SK, Jang JY et al. The effectiveness of simeticone in improving visibility during colonoscopy. *Hepatogastroenterology* 2009; 56 (94–95): 1321–5.
8. Poddubny B, Kashin S, Mazurov S et al. The efficacy, tolerability and safety of peg solution (fortrans) with simeticone vs conventional method of preparation before colonoscopy: a comparative, prospective, multicentre study. *Endoscopy* 2007; 39 (3, Suppl. 1): A 368.
9. Colderwood AH, Jacobson BC. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest End* 2010; 72 (4): 686–92.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пырх Александр Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием эндоскопии КГБУЗ КДЦ «Вивея», доц. кафедры общей и клинической хирургии ФПК и ППС с курсами эндоскопической, пластической и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: docavr@mail.ru

Ивинская Ольга Владимировна – врач-эндоскопист отд-ния эндоскопии КГБУЗ КДЦ «Вивея». E-mail: olgavin@rambler.ru

Широков Илья Игоревич – врач-эндоскопист отд-ния эндоскопии КГБУЗ КДЦ «Вивея». E-mail: shirokov.ilia@mail.ru

Влияние препарата Резалют® на перекисное окисление липидов, антиоксидантный статус, маркеры цитолиза и холестаза у больных неалкогольной жировой болезнью печени

Р.Г.Мязин✉

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1
✉naclo@mail.ru

Цель исследования: оценить влияние препарата Резалют® на динамику перекисного окисления липидов, антиоксидантную защиту, синдромы цитолиза, холестаза, уровень холестерина у пациентов неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы: у 70 больных НАЖБП проводилось лечение препаратом Резалют® и препаратом сравнения из группы эссенциальных фосфолипидов. До и после терапии у всех больных исследовались маркеры перекисного окисления липидов, антиоксидантный статус, показатели цитолиза и холестаза.

Результаты: после терапии в группе принимавших Резалют® выявлены более выраженная достоверная позитивная динамика всех лабораторных показателей и улучшение субъективного состояния пациентов.

Заключение: лечение препаратом Резалют® является эффективным методом терапии НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, диагностика, лечение, препарат Резалют.

Для цитирования: Мязин Р.Г. Влияние препарата Резалют® на перекисное окисление липидов, антиоксидантный статус, маркеры цитолиза и холестаза у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 55–58. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.55-58

ORIGINAL RESEARCH

Influence of preparation Resalut® on lipid peroxidation, antioxidant status, a marker of cytolysis and cholestasis in patients with nonalcoholic fatty liver disease

R.G.Myazin✉

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1
✉naclo@mail.ru

Abstract

Purpose: evaluate the influence of preparation Resalut® on the dynamics of lipid peroxidation, antioxidant status, cytolysis syndrome, cholestasis, cholesterol level in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods: 70 patients with NAFLD were treated with preparation Resalut® and comparing the drug from a group of essential phospholipids. Levels of lipid peroxidation, antioxidant status, markers of cytolysis and cholestasis were determined before and after therapy course.

Results: after the therapy in group of patients, treated by Resalut®, revealed a valuable positive dynamics of all indexes, improvement of the general status of patients after therapy.

Conclusion: therapy with preparation Resalut® is an effective method of treatment nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, diagnostic, treatment, preparation Resalut.

For citation: Myazin R.G. Influence of preparation Resalut® on lipid peroxidation, antioxidant status, a marker of cytolysis and cholestasis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 55–58. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.55-58

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самостоятельную нозологическую единицу, включающую в себя спектр клинкоморфологических изменений паренхимы печени: стеатоз (жировая дистрофия), неалкогольный стеатогепатит, естественное течение которых приводит к развитию терминальных стадий заболевания: циррозу и раку печени [1]. Заболевание чаще встречается среди лиц с ожирением и сахарным диабетом (СД), дислипидемией и метаболическим синдромом [2]. В последние десятилетия заболеваемость НАЖБП регистрируется на стабильно высоком уровне [3].

Существуют предикторы, позволяющие предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП с развитием стеатогепатита и фиброза. К ним относятся:

- возраст старше 45 лет;
- женский пол;
- индекс массы тела более 28 кг/м²;
- увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2 раза и более;
- уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л;
- наличие артериальной гипертензии;
- СД типа 2;
- индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR)>5.

Нормальными считаются значения НОМА-IR<2. Повышенные значения этого индекса коррелируют с более вы-

раженным поражением печени. Индекс инсулинорезистентности вычисляется по формуле:

НОМА-IR = глюкоза (ммоль/л) × инсулин (мкЕд/мл) / 22,5.

Глюкозу и инсулин для данного теста необходимо сдавать одновременно.

Наличие более двух предикторов свидетельствует о высоком риске фиброза печени [3].

В прогрессировании НАЖБП важную роль играют активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) с одновременной депрессией ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) печени и развитием порочного круга данного заболевания [3–8]. Формирование стеатогепатита и фиброза идет по трем основным направлениям: ПОЛ, индукция цитокина и Fas-лиганда. Реактивные кислородные радикалы активируют ПОЛ, происходит накопление его продуктов, в частности, малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), что является причиной гибели гепатоцита, способствует формированию гиалина (телец Мэллори) и стимулирует звездчатые клетки, вызывая синтез коллагена и воспаление ткани. Активные формы кислорода повышают продукцию цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО-α), трансформирующего фактора роста β (ТФР-β) и интерлейкина-8. ФНО-α и ТФР-β приводят к активации каспаз и некрозу гепатоцитов. ТФР-β стимулирует синтез коллагена звездчатыми клетками, усиливая

Сравнительная динамика лабораторных показателей у больных НАЖБП до и после курсового лечения препаратом Резалют® и препаратом сравнения (n=70)							
Показатель	Данные здоровых лиц (норма)	Резалют® (n=35)			Препарат сравнения (n=35)		
		до терапии	после терапии	динамика	до терапии	после терапии	динамика
	M±m	M±m	M±m	%	M±m	M±m	%
МДА, мкмоль/л	5,98±1,71	15,24±1,0	7,05±0,53	↓ 53,7*	15,09±0,7	9,21±0,36	↓ 39,0*
ДК, ед/мл	0,9±0,1	1,45±0,05	0,82±0,03	↓ 43,0*	1,37±0,08	0,85±0,05	↓ 38,0*
Каталаза, мкмоль/мл в минуту	16,8±6,16	18,72±0,1	24,66±0,7	↑ 31,8*	18,23±0,1	21,76±0,9	↑ 19,4
СОД, у.е./мл	2,13±0,26	1,45±0,12	2,67±0,16	↑ 84,0*	1,78±0,14	2,63±0,18	↑ 48,0
ГП, мкмоль/мл в минуту	1,84±0,18	3,39±0,42	5,73±0,57	↑ 69,3*	3,73±0,26	5,52±0,3	↑ 48,1*
СУ, ед	0	1,49±0,23	0,23±0,05	↓ 84,8*	1,53±0,43	0,24±0,06	↓ 84,3*
СГ, ед	0	1,38±0,22	0,16±0,04	↓ 88,3*	1,55±0,42	0,28±0,11	↓ 82,2*
АЛТ, мккат/ед	0,09±0,02	0,48±0,03	0,16±0,02	↓ 67,2*	0,53±0,04	0,21±0,02	↓ 59,6*
АСТ, мккат/ед	0,11±0,02	0,46±0,02	0,13±0,01	↓ 72,7*	0,45±0,04	0,11±0,01	↓ 75,4*
Билирубин общий, мкмоль/л	12,8±9,4	33,71±3,91	19,11±1,89	↓ 43,3*	30,34±3,95	20,38±3,49	↓ 32,8*
ЩФ, Ед/л	255±15,0	311,2±12,6	267,4±9,8	↓ 14,1	309,1±10,3	277,9±9,6	↓ 10,1
ГГТП, Ед/л	41,0±9,0	69,2±4,7	51,9±5,1	↓ 25,0*	68,7±4,3	60,2±3,5	↓ 12,4
ОХС, мкмоль/л	4,47±0,3	7,84±0,6	5,02±0,6	↓ 36,0*	7,82±0,5	7,31±0,6	↓ 6,5

*p<0,05 (изменения показателей достоверны).

формирование телец Мэллори. Интерлейкин-8 является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов. ФНО- α , истощая систему АОЗ и взаимодействуя с митохондриальными реактивными радикалами кислорода, вызывает экспрессию Fas-лиганда, что в итоге приводит к гибели гепатоцитов [3, 4].

Фармакотерапия НАЖБП требует поиска современных и эффективных методов лечения. В 2015 г. Российским обществом по изучению печени были изданы клинические рекомендации «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени», где подчеркивается, что эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) при лечении НАЖБП обладают антиоксидантными, противовоспалительным действием и способны восстанавливать целостность клеточных мембран. По данным ультразвукового исследования применение ЭФЛ при НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза печени. Согласно оценке печеночных проб применение ЭФЛ снижает уровень активности сывороточных трансаминаз. В зависимости от соотношения количества линолевой и линоленовой кислот у препаратов ЭФЛ могут отмечаться дополнительные свойства (например, гиполипидемические) [5].

Подтверждение долгосрочного благоприятного эффекта пероральной лекарственной формы ЭФЛ в лечении стеатоза печени было зафиксировано в пяти рандомизированных исследованиях с использованием объективной оценки исхода, где были получены положительные результаты [9–13].

Одним из лекарственных средств, относящихся к гепатопротекторам из группы ЭФЛ нового поколения, является препарат Резалют®.

Цель исследования – оценить влияние препарата Резалют® на динамику ПОЛ, АОЗ, синдромы цитолиза, холестаза, а также на уровень холестерина (ХС) у больных НАЖБП.

Материалы и методы

Была проведена терапия 70 пациентов с НАЖБП. Время болезни составляло в среднем 6,1±0,5 года. Больные были разделены на две равные группы. У 35 человек проводилось лечение препаратом Резалют® в капсулах по 300 мг по стандартной схеме – внутрь 2 капсулы 3 раза в день перед

едой в течение 3 мес (опытная группа); 35 других больных получали лечение препаратом сравнения из группы ЭФЛ также по стандартной схеме на протяжении 3 мес (контрольная группа).

До и после курса лечения в сыворотке крови пациентов исследовались показатели ПОЛ – МДА и ДК, ферменты АОЗ – каталаза, супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП). Оценивались показатели цитолиза в виде печеночно-специфических ферментов – сывороточной уруканиназы (СУ) и сывороточной гистидазы (СГ) вместе с трансаминазами – АЛТ и аспаратаминотрансферазой (АСТ), а также показатель холестаза – общий билирубин. Также оценивались профильные маркеры НАЖБП – щелочная фосфатаза (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП). Учитывая влияние препарата Резалют® на метаболизм липопротеидов [5], оценивался уровень общего ХС (ОХС) крови.

Лабораторные исследования осуществлялись на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБУ ВО ВолГМУ (показатели ПОЛ, АОЗ, печеночно-специфические ферменты) и в отделении лабораторной диагностики ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1» (трансаминазы, билирубин, ЩФ, ГГТП, ХС крови).

Исходно, до начала терапии, в обеих группах пациентов наблюдалось возрастание показателей ПОЛ – МДА и ДК. Рост уровня ПОЛ не сопровождался компенсаторным подъемом активности ферментов АОЗ – каталазы и ГП, а также имело место снижение СОД, что в итоге не позволяло инaktivировать токсические гидроперекиси липидов.

До начала лечения присутствовал выраженный синдром цитолиза. Не выявляющиеся у здоровых лиц печеночно-специфические ферменты СУ и СГ резко возрастали. Активность трансаминаз также превышала верхнюю границу нормы для этих ферментов.

Общий билирубин исходно был повышен, т.е. присутствовал синдром холестаза.

Активность профильных маркеров НАЖБП – ЩФ и ГГТП до лечения также была повышенной.

Уровень ОХС сыворотки крови в обеих группах больных до начала лечения превышал норму в 1,5–2 раза.

Рис. 1. Оценка уровня активности маркера ПОЛ: МДА на фоне применения препарата Резалют® у пациентов с НАЖБП.

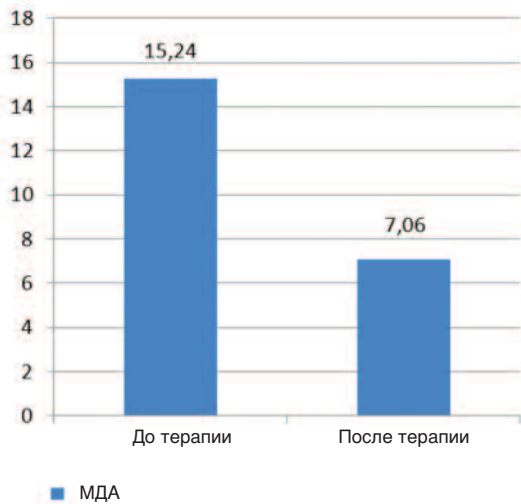
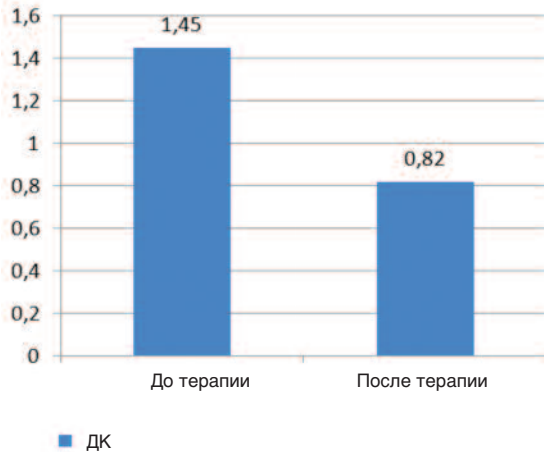


Рис. 2. Оценка уровня активности маркера ПОЛ: ДК на фоне применения препарата Резалют® у пациентов с НАЖБП.



У 15 больных диагноз НАЖБП был подтвержден данными диагностической панели «ФиброМакс» и эластографии печени [4].

Во время лечения пациенты не получали терапию другими гепатопротекторами и статинами. По окончании терапии у всех больных вновь исследовался комплекс лабораторных данных.

Результаты

Положительная лабораторная динамика после лечения отмечена у 87,2% больных в обеих группах. Выявлено, что курсовое лечение препаратом Резалют® способствовало значительному и достоверному снижению показателей ПОЛ: МДА – на 53,7% ($p < 0,05$), ДК – 43% ($p < 0,05$). Уровень ферментов АОЗ, наоборот, достоверно компенсаторно возрастал: каталаза – на 31,8% ($p < 0,05$), СОД – 84% ($p < 0,05$), ГП – 69,3% ($p < 0,05$). Достоверно снижались цитоллиз: уровень СУ уменьшался на 84,8% ($p < 0,05$), СГ – 88,3% ($p < 0,05$), АЛТ – 67,2% ($p < 0,05$), АСТ – 72,7% ($p < 0,05$). У больных опытной группы уменьшался холестаза за счет достоверного снижения уровня общего билирубина на 43,3% ($p < 0,05$). Уровень ЩФ снижался на 14,1%, ГГТП – на 1/4 от исходного значения до лечения ($p < 0,05$). Уровень ОХС сыворотки крови у пациентов после курса терапии препаратом Резалют® уменьшался наиболее значительно –

Рис. 3. Оценка динамики уровня фермента АОЗ (каталазы) на фоне применения препарата Резалют® и другого фосфолипидного препарата (ФЛ) с концентрацией фосфатидилхолина 76% у пациентов с НАЖБП.

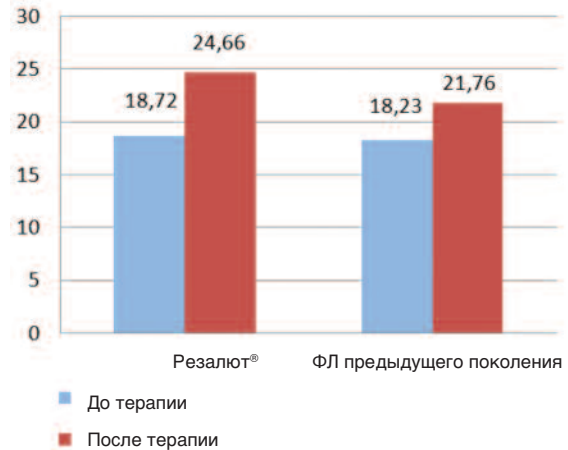


Рис. 4. Оценка динамики уровня фермента АОЗ (СОД) на фоне применения препарата Резалют® и другого фосфолипидного препарата (ФЛ) с концентрацией фосфатидилхолина 76% у пациентов с НАЖБП.

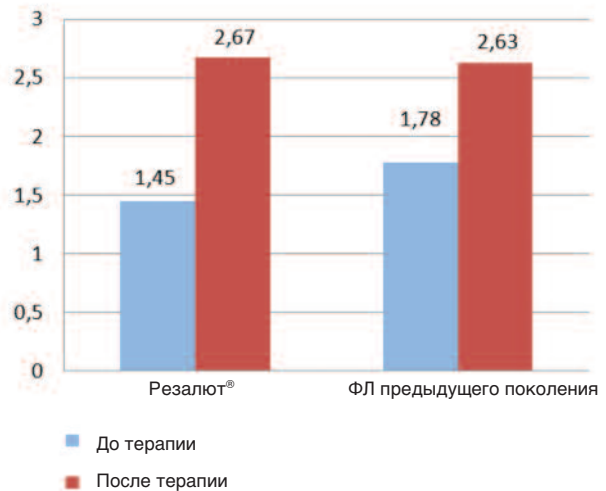


Рис. 5. Оценка динамики уровня фермента АОЗ (ГП) на фоне применения препарата Резалют® и другого фосфолипидного препарата (ФЛ) с концентрацией фосфатидилхолина 76% у пациентов с НАЖБП.

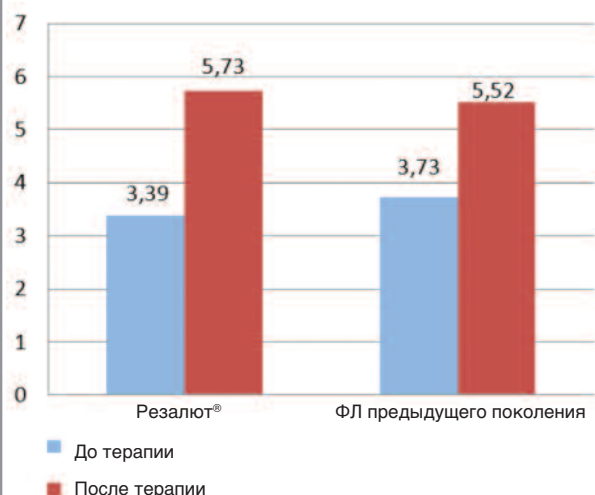


Рис. 6. Оценка динамики снижения уровня фермента сыворотки крови ГГТП на фоне применения препарата Резалют® и другого фосфолипидного препарата (ФЛ) с концентрацией фосфатидилхолина 76% у пациентов с НАЖБП.

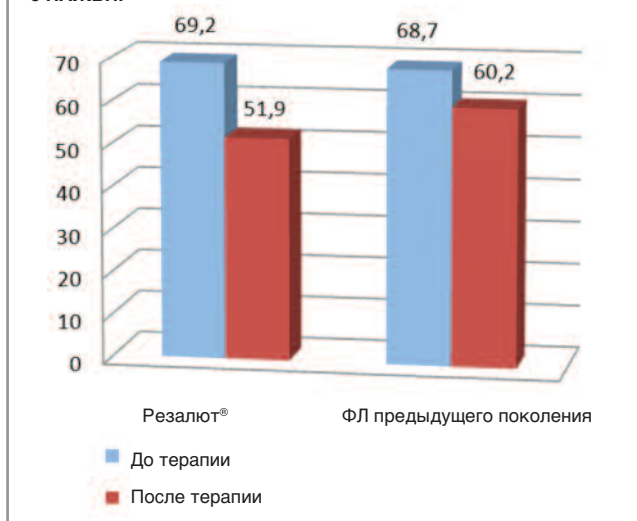
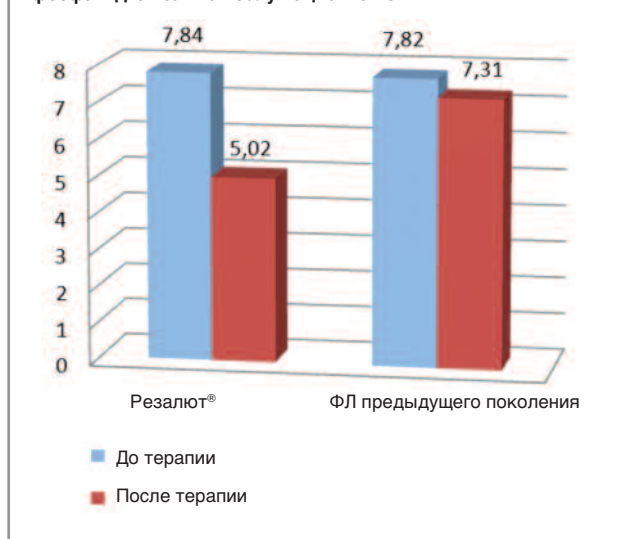


Рис. 7. Оценка динамики снижения уровня ОХС сыворотки крови на фоне применения препарата Резалют® и другого фосфолипидного препарата (ФЛ) с концентрацией фосфатидилхолина 76% у пациентов с НАЖБП.



на 36% ($p < 0,05$), нередко до нормы [4]. В процессе проводимого лечения препаратом Резалют® также отмечено значительное улучшение субъективного статуса пациентов.

В контрольной группе больных, получавших препарат сравнения, были отмечены менее выраженное снижение ПОЛ, уменьшение проявлений цитолиза и холестаза, а также недостоверное восстановление ферментов АОЗ. Уровень ОХС крови в контрольной группе также снижался недостоверно и незначительно [4].

Побочных эффектов терапии в обеих группах отмечено не было.

Полученная динамика лабораторных показателей отражена в таблице. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, а m – стандартная ошибка.

Таким образом, применение у больных НАЖБП современного гепатопротектора Резалют® приводит к значительному уменьшению уровня как первичных, так и промежуточных продуктов ПОЛ. Одновременно с этим наблюдается достоверная стимуляция активности антиоксидантной системы, что указывает на активацию механизмов АОЗ, направленных на снижение избытка накопления гидроперекисей липидов. Применение препарата Резалют® значительно уменьшает цитолитический синдром, что нашло отражение в нормализации активности трансаминаз, восстанавливает пигментный обмен в печени, достоверно и значительно снижая уровень общего билирубина, ГГТП и ОХС сыворотки крови.

Выводы

На фоне применения препарата Резалют® у пациентов с НАЖБП отмечены выраженная и достоверная коррекция процессов ПОЛ, АОЗ, цитолиза, пигментного обмена и нормализация уровня ОХС крови при сопоставлении с фосфолипидным препаратом предыдущего поколения из группы сравнения. Полученные данные, в частности, объясняются тем, что Резалют® обладает двойным действием – гепатопротективным и гиполипидемическим за счет обогащения фосфолипидов омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами [1]. Таким образом, Резалют® действует сразу на несколько механизмов развития НАЖБП. Цельная капсула Резалюта защищает фосфолипиды от разрушения [1], чего не обеспечивают другие фосфолипидные препараты с красителями, консервантами и стабилизаторами в своем составе.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мязин Роман Геннадиевич – канд. мед. наук, каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ, врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт высшей квалификационной категории, член Российского общества по изучению печени. E-mail: naslo@mail.ru

Литература/References

- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение. Лечащий врач. 2008; 2: 24–8. / Mekhtiev S.N., Grinevich V.B., Kravchuk Ju.A., Brashchenkova A.V. Nealkogol'naiia zhirovaia bolez'n' pečeni: klinika, diagnostika i lechenie. Lechashchii vrach. 2008; 2: 24–8. [in Russian]
- Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. Рус. мед. журн. 2011; 6: 11–7. / Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Bulichenko M.A. i dr. Nealkogol'naiia zhirovaia bolez'n' pečeni v klinike vnutrennikh boleznei. Rus. med. zhurn. 2011; 6: 11–7. [in Russian]
- Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики. Пособие для врачей общей практики, терапевтов и гастроэнтерологов. Учебно-методическое пособие. М.: Медиа Медика, 2014. / Polunina T.E. Nealkogol'naiia zhirovaia bolez'n' pečeni. Algoritm diagnostiki i lechebnoi taktiki. Posobie dlia vrachei obshchei praktiki, terapevtov i gastroenterologov. Uchebno-metodicheskoe posobie. M.: Media Medika, 2014. [in Russian]
- Мязин Р.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии. Мед. совет. 2014; 13: 18–20. / Miazin R.G. Nealkogol'naiia zhirovaia bolez'n' pečeni: novye vozmozhnosti terapii. Med. sovet. 2014; 13: 18–20. [in Russian]
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: РОПИП, 2015. / Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni. Metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei. Pod red. V.T.Ivashkina. M.: ROPIP, 2015. [in Russian]
- Sass DA, Parke Change, Kapil B. Chopra. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Review. Digest Dis Sci 2005; 50 (1): 171–80.
- Garc MC. Non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 395–402.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Clin Invest 2005; 115 (5): 1343–51.
- Gonciarz Z et al. Randomised placebo-controlled double-blind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. Med Chir Digest 1988; 17 (1): 61–5.
- Yin Kong. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. Med J Q 2000; 15: 277–8.
- Sun C et al. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Clin Focus 2008; 23 (17): 1272–3.
- Sas E, Grinevich V, Efimov O, Sherbina N et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. J Hepatol 2013; 58: 549.
- Dajani A et al. EPL in the management of primary NAFLD and NAFLD associated with comorbid disease. Hepatol Int 2013; 7 (Suppl. 1): 108.

Сахарный диабет после трансплантации печени: патогенез, факторы риска, верификация, влияние на прогноз

Е.Д.Космачева, А.Э.Бабич✉

ГБУЗ «НИИ–Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского» Минздрава Краснодарского края. 350029, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 16;
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4
✉anna-babich1@yandex.ru

Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) связан с повышенной заболеваемостью и смертностью после трансплантации печени. В обзоре представлены литературные данные о современных взглядах на патогенез, факторы риска и верификацию ПТСД в раннем и позднем посттрансплантационном периоде. Особое внимание уделяется механизмам диабетогенного действия цитостатиков и иммуносупрессантов. Понимание механизмов возникновения, управления факторами риска и раннее выявление ПТСД будут способствовать профилактике и своевременному началу лечения заболевания.

Ключевые слова: трансплантация печени, сахарный диабет.

Для цитирования: Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Сахарный диабет после трансплантации печени: патогенез, факторы риска, верификация, влияние на прогноз. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 59–63. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.59-63

REVIEW

Diabetes mellitus after liver transplantation: pathogenesis, risk factors, verification, impact on prognosis

E.D.Kosmacheva, A.E.Babich✉

Prof. S.V.Ochapovsky Clinical Hospital №1 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350029, Russian Federation, Krasnodar, ul. 1 Maia, d. 16;
Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4
✉anna-babich1@yandex.ru

Abstract

Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is associated with increased morbidity and mortality after liver transplantation. The review presents literature data on current views on the pathogenesis, risk factors and verification of DM in the early and late posttransplant period. Particular attention is paid to the mechanisms of the diabetogenic action of cytostatics and immunosuppressants. The understanding of the mechanisms of occurrence, management of risk factors and early diagnosis of PTDM will contribute to prevention and the timely beginning of treatment.

Key words: liver transplantation, diabetes mellitus.

For citation: Kosmacheva E.D., Babich A.E. Diabetes mellitus after liver transplantation: pathogenesis, risk factors, verification, impact on prognosis. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 59–63. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.59-63

В последние годы рядом авторов обсуждаются вопросы профилактики, генеза, терминологии, диагностики и лечения сахарного диабета (СД) после трансплантации внутренних органов, в том числе у реципиентов печени [1–6]. Показано, что после трансплантации печени заболеваемость посттрансплантационным СД (ПТСД) достигает 25% [5]. Уже в 1-й год у 20% больных с пересаженной печенью выявляются маркеры метаболического синдрома [7]. До трансплантации СД сопровождается поражением печени 15% пациентов, после операции впервые диагностируется ПТСД у 7–40% по данным разных авторов [8–12].

И предтрансплантационный СД, и ПТСД являются факторами риска, ассоциированными с высокой заболеваемостью и смертностью реципиентов [13–15]. ПТСД может не только вызвать микрососудистые и макрососудистые осложнения, но и оказать значительное влияние на выживаемость печеночного аллотрансплантата, в частности, у пациентов с гепатитом С. Показано, что между уровнями гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови и выраженностью васкулопатии в коронарных артериях пересаженного сердца также существует положительная корреляция [16]. Пятилетняя вероятность развития фиброза печени увеличивается у пациентов с СД по сравнению с пациентами с нормальной чувствительностью к инсулину (49 и 20% соответственно) [17, 18]. ПТСД может быть ассоциирован с поздно выявленным тромбозом печеночной артерии, с острым или хроническим отторжением и развитием рецидива или впервые выявленной жировой бо-

лезью печени [19]. В настоящее время диабетологам и трансплантологам недостаточно доказательных данных о корреляции гликемических параметров с долгосрочными макрососудистыми и микрососудистыми осложнениями, поэтому мнение экспертов остается зависимым от выводов исследований, полученных с участием пациентов, не требующих трансплантации [15].

Терминология

Термин ПТСД включает в себя диагностированный СД в посттрансплантационном периоде, независимо от того, был ли он ошибочно не диагностирован до трансплантации или возник de novo у реципиентов [4, 20]. Убежденность в наличии данной патологии основывается на регистрации стойкой посттрансплантационной гипергликемии для клинически стабильных пациентов. В 2017 г. в 8-м актуализированном выпуске Клинических рекомендаций по стандартизации и оптимизации оказания медицинской помощи больным СД о ПТСД имеется указание в разделе «Сахарный диабет, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами» в подрубрике «Другие (в том числе лечение ВИЧ, ПТСД)» [21].

Факторы риска ПТСД

Недостаточность проспективных хорошо спланированных исследований прогностической продиабетогенной роли разных факторов в зависимости от трансплантированного органа приводит диабетологов и трансплантологов к

необходимости обобщать данные, полученные при наблюдениях за реципиентами разных органов. Итоговые консенсусы, клинические рекомендации основываются на результатах исследований диабета после трансплантации почек, печени, сердца и т.д. В частности, в 2014 г. Международный консенсус по посттрансплантационному диабету [4] не дифференцировал факторы риска в зависимости от трансплантируемого органа и подчеркивал многофакторность развития заболевания. Факторами риска развития ПТТСД у реципиентов внутренних органов являются нарушенная толерантность к глюкозе в предоперационном периоде, возраст, семейная предрасположенность, ожирение, а также прием ингибиторов кальциневрина, кортикостероидов, ингибиторов пролиферативного сигнала в качестве иммуносупрессивной терапии [12, 22–29]. Согласно некоторым исследованиям, развитию ПТТСД способствует низкий уровень магния [30–32].

Наблюдения за динамикой углеводного обмена реципиентов печени показали рост заболеваемости СД:

- а) у больных, перенесших трансплантацию по поводу вирусного гепатита С (отношение шансов – ОР 5,8, 95% доверительный интервал – ДИ 1,9–17,9), при этом эффективность противовирусной терапии коррелирует с улучшением гликемического контроля [4, 33];
- б) при наличии СД до трансплантации (ОР 24,4, 95% ДИ 8,2–73,2);
- в) у лиц мужского пола (ОР 3,57, 95% ДИ 1,2–10) [34–37].

Верификация ПТТСД

Верификация ПТТСД в соответствии с мнением диабетологов и трансплантологов имеет некоторые особенности. В частности, С. Yates и S. Cohnеу [38] показали, что пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) остается «золотым стандартом» диагностики ПТТСД, в то же время глюкоза крови натощак и случайное определение глюкозы в данном исследовании имели низкую прогностическую чувствительность в течение 1-го года после трансплантации. Ряд авторов постулируют важность «ранней» послеоперационной гипергликемии при случайном определении глюкозы в прогнозировании смертности в отдаленном послеоперационном периоде [39, 40]. Правила проведения ПГТТ не отличаются от таковых при верификации СД другой этиологии. Тест следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Исследованию должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 ч (можно пить воду), последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак пациент должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г моногидрата глюкозы) на 1 кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г). В процессе теста исключается курение. Через 2 ч осуществляется повторный забор крови. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0–4°C, или быть взята в пробирку с консервантом [21].

В клинических рекомендациях [3, 6, 41] с целью выявления гипергликемии в 1-й месяц после трансплантации рекомендуется еженедельное измерение глюкозы в плазме крови натощак, последующие измерения на 3, 6 и 12-й месяц, а далее – ежегодно. ПГТТ идентифицирует больше пациентов с ПТТСД, чем только измерение уровня глюкозы натощак [40, 42, 43]. Аналогичная зависимость существует для популяции в целом, но выявление гликемии выше из-за разной патофизиологии между ПТТСД и СД

типа 2 [44, 45]. ПГТТ также позволяет диагностировать нарушенную толерантность к глюкозе, что является независимым фактором риска для долгосрочного развития ПТТСД, сердечно-сосудистых заболеваний и летальности при тестировании либо до [46], либо после трансплантации [39, 47].

Диагноз на основе HbA_{1c} одобрен для диагностики СД в общей популяции [21, 48], авторитетные диабетологические ассоциации рекомендуют использовать повышенный уровень HbA_{1c} для распознавания ПТТСД [4]. В то же время, согласно некоторым авторам, HbA_{1c} не является точным показателем в ранний посттрансплантационный период как минимум вследствие возможной анемии и высокой скорости обновления эритроцитов после операции, поэтому нормальный HbA_{1c} в этот период не исключает диагноз СД [49]. В этот ранний период HbA_{1c} 5,7–6,4% или выше будет указывать на необходимость соответствующей настороженности и дополнительного мониторинга уровня гликемии; в пользу диабета обычно свидетельствует HbA_{1c} > 6,5%. На небольшой выборке (n=71) реципиентов S. Shabir и соавт. [50] предположили оптимальные значения для HbA_{1c} для прогнозирования ПТТСД через 3 и 12 мес – 6,2 и 6,5% соответственно, что требует дальнейшей валидации, так как имеются данные, свидетельствующие о важной роли HbA_{1c} уже спустя 3 мес после трансплантации. Американская диабетологическая ассоциация, основываясь на результатах нескольких исследований, в настоящее время рекомендует использовать определение HbA_{1c} с целью верификации ПТТСД не ранее чем через 1 год после трансплантации [4]. В отдельных работах обсуждается потенциальная роль других гликированных протеинов и продленного мониторинга гликемии [51].

В 2017 г. опубликована работа E. Perito и соавт. [52] о механизмах и факторах риска диабета после трансплантации печени у детей. В проспективный анализ включен 81 ребенок. Предиабет имели 44% обследованных, причем у 27% детей диагноз установлен по ПГТТ (уровень глюкозы более 140 мг/дл), у 14% в пользу предиабета свидетельствовали результаты гликемии натощак (уровень глюкозы более 100 мг/дл). Только у 3% пациентов оба показателя позволяли констатировать нарушение углеводного обмена. Помимо общепринятых традиционных исследований углеводного обмена использовался скорректированный инсулиновый ответ, т.е. показатель секреции инсулина, учитывающий нагрузку глюкозой (CIR30, CIR60, CIR120). Нарушение толерантности к глюкозе коррелировало с пониженной секрецией инсулина. Пациенты с уровнем такролимуса более 6 мкг/мл в начале исследования имели CIR120 ниже, чем те, у кого уровень такролимуса менее 6 мкг/мл или не принимающие ингибиторы кальциневрина. Концентрация такролимуса в начале исследования, через 1 год после пересадки и эпизоды отторжения трансплантата не были значительно связаны с более низкой CIR. Супрессия CIR такролимусом наиболее выражена спустя 6 лет после трансплантации печени. Пациенты с избыточной массой тела и подростки с избыточным весом или ожирением с сохраненной толерантностью к глюкозе имели больше CIR, чем больные, показатели которых свидетельствовали о нарушении толерантности к глюкозе. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что, во-первых, ПТТСД у детей обусловлен недостаточной секрецией инсулина, во-вторых, ингибиторы кальциневрина подавляют секрецию инсулина у этих больных дозозависимо. Учитывая недавний фокус на долгосрочные результаты и снижение медикаментозной иммуносупрессии у детей, необходимы новые продолжительные исследования с целью выяснения, является ли снижение выработки инсулина обратимым после минимизации приема ингибитора кальциневрина.

Тщательное выявление и мониторинг предтрансплантационных гликемических аномалий, в том числе, если это возможно, по глюкозотолерантному тесту, поможет идентифицировать пациентов с недиагностированным диабетом [53] или предиабетом [46]. Исследования показали полезность диагностических критериев до трансплантации [53], но использование HbA_{1c} чревато трудностями у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек.

Интересно отметить, что у ряда пациентов, страдающих СД до трансплантации, операция оказывает благоприятный эффект на чувствительность тканей к инсулину, что особенно хорошо изучено у больных с циррозом. U.Tietge и соавт. показали повышение захвата глюкозы мышцами у реципиентов печени, уменьшение инсулинорезистентности после операции выявлено с помощью позитронно-эмиссионной томографии [54]. Описание отдельных клинических случаев с более чем двукратным снижением суточной дозы инсулина после пересадки печени также связывается исследователями с возможным снижением инсулинорезистентности. Первое клиническое наблюдение снижения дозы инсулина у реципиента печени в отечественной литературе описано в 2011 г. И.А.Бондарь и соавт. [55]. До трансплантации больная получала 42 Ед инсулина в сутки (Лантус 24 Ед в 8 ч, Хумалог 3 раза в день по 6 Ед перед основными приемами пищи), уровень гликемии колебался от 6 до 12 ммоль/л. После пересадки печени, несмотря на иммуносупрессивную терапию (такролимус 10 мг/сут, микофенолата мофетил 720 мг/сут, преднизолон 2,5 мг/сут), гликемия натощак колебалась в пределах 4–7 ммоль/л, после еды – 5–10 ммоль/л на фоне введения Лантуса 7 Ед в 8 ч утра и Хумалога по 4 Ед перед завтраком, обедом и ужином. Таким образом, суточная доза инсулина снизилась с 42 Ед до трансплантации до 19 Ед после трансплантации. Это наблюдение позволяет предполагать, что благоприятный эффект трансплантации печени на чувствительность к инсулину у больных циррозом печени и ПТСД может преобладать над потенциальными негативными эффектами иммуносупрессивной терапии. В то же время нарушения углеводного обмена в большинстве случаев не исчезают после пересадки печени, хотя их выраженность может уменьшаться [54]. Обычно трансплантация внутренних органов сопровождается последующим нарушением липидного и углеводного обмена, особенно на фоне агрессивной иммуносупрессии.

Диабетогенное действие иммуносупрессивной терапии

Зарубежные клинические рекомендации, посвященные диагностике и лечению ПТСД, в основном базируются на исследованиях после трансплантации разных внутренних органов, преимущественно используя литературные данные, посвященные изучению ПТСД у реципиентов почек. Эксперты интерполируют результаты без дифференцирования особенностей течения ПТСД в зависимости от трансплантированного органа. Частично это оправдано с учетом, во-первых, недостаточного количества хорошо спланированных исследований по каждой локализации трансплантата, во-вторых, общности ведущей причины ПТСД, а именно ятрогенной медикаментозной иммуносупрессивной терапии.

Развитию нарушений как углеводного, так и липидного обмена после

трансплантации органов способствует применение глюкокортикоидов, ингибиторов пролиферативного сигнала и ингибиторов кальциневрина [1, 3, 6, 13, 56, 63]. Последовательное проведение биопсии пациентам с гипергликемией и признаками повреждения клеток островков Лангерганса показало обратимость повреждения при отмене такролимуса [57]. Ингибиторы кальциневрина могут оказывать токсический эффект на клетки поджелудочной железы, нарушать секрецию инсулина и усиливать инсулинорезистентность [14, 63, 64]. Ряд авторов постулируют большее диабетогенное действие такролимуса в сравнении с циклоспорином, что не согласуется с выводами других исследователей [58, 59], результаты которых такую зависимость не доказали.

Использование ингибиторов пролиферативного сигнала (сиролимус, эверолимус) инициирует нарушение уг-

леводного обмена путем индукции инсулиновой резистентности, повышения глюконеогенеза, снижения периферической утилизации глюкозы [65].

Согласно выводам многих исследователей, диабетогенное действие глюкокортикоидов опосредуется прежде всего увеличением печеночного глюконеогенеза и уменьшением периферической чувствительности к инсулину [58]. Снижение дозы преднизолона на 1 мг способствует снижению в течение 2 ч уровня глюкозы крови на 0,12 ммоль/л [58], индекс чувствительности к инсулину повышается на 24% при ежедневном снижении дозы преднизолона в среднем с 16 до 9 мг, однако полный отказ от 5 мг в день преднизолона не изменил существенно чувствительность к инсулину [60]. Дозозависимость диабетогенного действия кортикостероидов наблюдали в исследовании P.Pham и соавт. [58], наблюдения J.Hjelmesaeth и соавт. показали улучшение метаболизма глюкозы в течение 1-го года после операции при снижении дозы приема преднизолона по 5 мг ежедневно [61]. Постепенный полный отказ или снижение дозы стероидов в раннем посттрансплантационном периоде уменьшает инсулинорезистентность и улучшает метаболизм глюкозы [60, 61, 63].

Заключение

1. Термин ПТСД применим к реципиентам с впервые выявленным повышенным уровнем глюкозы крови после операции.

2. Заболеваемость СД среди реципиентов печени выше, чем в общей популяции.

3. Ключевой фактор развития ПТСД – ятрогенные нарушения, инициированные иммуносупрессивной терапией.

4. Диагностика ПТСД не является точной в 1-й месяц после операции в связи с транзиторной гипергликемией, связанной с операционным стрессом, высокой нагрузкой иммуносупрессантами, частыми инфекционными процессами и другими осложнениями раннего послеоперационного периода.

5. Верификация ПТСД проводится прежде всего по результатам ПГТТ. Определение HbA_{1c} не информативно в 1-е месяцы после трансплантации.

6. После пересадки печени у пациентов с СД, выявленным до трансплантации, возможно улучшение гликемического профиля, несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии.

7. ПТСД, как и предтрансплантационный, ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дисфункции печеночного трансплантата и смертностью реципиентов печени, что требует от практического врача высокой информированности по вопросам выявления факторов риска, особенностям верификации и профилактики ПТСД.

Литература/References

- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003; 75 (Suppl. 10): S33–24. DOI: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E
- Stockmann M, Steinmuller TH, Nolting S, Neuhaus P. Posttransplant diabetes mellitus after orthotopic liver transplantation. *Trans Proceed* 2002; 34 (5): 1571–2.
- Wilkinson A, Davidson J, Dotta F et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transpl* 2005; 19 (3): 291–8. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x
- Sharif A, Hecking M, de Vries APJ et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transpl* 2014; 14 (9): 1992–2000. DOI: 10.1111/ajt.12850
- Baid S, Cosimi AB, Farrell ML et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001; 72 (6): 1066–72.
- Lucey MR, Terrault N, Ojo L et al. Long-Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 3–26.
- Ruiz-Rebollo ML, Sánchez-Antolín G, García-Pajares F et al. Risk of development of the metabolic syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42 (2): 663–5.
- Pageaux GP, Faure S, Bouyabrine H et al. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2009; 15 (Suppl. 2): 79–82.
- Laura De Luca, Rachel Westbrook, Emmanuel A. Tsochatzis Royal Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Ann Gastroenterol* 2015; 28 (2): 182–92.
- Laish I, Braun M, Mor E. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011.
- Laryea M, Watt KD, Molinari M et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; 13 (8): 1109–14.
- Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14 (11): 1648–54.
- Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 814–21.
- Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10 (6): 1420–7.
- John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology* 2001; 34 (5): 889–95.
- Kato T. Glucose intolerance, as reflected by hemoglobin A1c level, is associated with the incidence and severity of transplant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (6): 1034
- Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD et al. Insulin resistance, serum adipokines and risk of fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. *Am J Transplant* 2009; 9 (6): 1406–13.
- Hanouneh IA, Feldstein AE, McCullough AJ et al. The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14 (9): 1287–93.
- Moon JI, Barbeito R, Faradji RN et al. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: long-term follow up. *Transplantation* 2006; 82 (12): 1625–8.
- Скляник И.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Посттрансплантационный сахарный диабет. Обзор литературы. Сахарный диабет. 2015; 18 (2): 20–31. / Sklianik I.A., Shamkhalova M.Sh., Shestakova M.V. Posttransplantatsionnyi sakharnyi diabet. Obzor literatury. *Sakharnyi diabet*. 2015; 18 (2): 20–31. [in Russian]
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. Вып. 8. М.: УП ПРИНТ, 2017. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovo, A.lu.Maiorova. Vyp. 8. M.: UP PRINT, 2017. [in Russian]
- Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Трансплантация сердца. Национальные клинические рекомендации, 2013 год. / Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia transplantologov "Rossiiskoe transplantologicheskoe obshchestvo". *Transplantatsiia serdtsa. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii*. 2013 god. [in Russian]
- Bayer N, Philip T, Cochetti P et al. Association of metabolic syndrome with development of new onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 861–6.
- Porrini E, Silva I, Ibernón M et al. The natural history of prediabetes and new onset diabetes after transplantation. Proceedings of the ERA-EDTA 50th Congress; 2013; May 18–21; Istanbul, Turkey. p. Abstract T002.
- Kuo HT, Sampaio MS, Ye X et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2010; 89 (9): 1134–40.
- Porrini E, Delgado P, Alvarez A et al. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 23: 1436–41.
- Hornum M, Jørgensen KA, Hansen JM et al. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 709–16.
- Vincenti F, Friman S, Scheuermann E et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7: 1506–14.
- Wissing K, Kuypers, D, Abramowicz, D et al. Conversion from tacrolimus to cyclosporin A improves glucose metabolism in patients with new-onset diabetes after transplantation: Interim analysis of a prospective and randomized study. Presented at the 16th ESOT Congress; September 8–11, 2013; Vienna, Austria. p. Abstract 231475.
- Pham PCT, Pham PMT, Pham SV et al. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (2): 366–73. DOI: 10.2215/cjn.02960906

31. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F et al. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9 (9): 2140–9. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02752.x
32. Augusto JF, Subra JF, Duveau A et al. Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation. *Transplantation* 2014; 97 (11): 1155–60.
33. Bloom RD, Lake JR. Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6 (10): 2232–7.
34. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 87–90.
35. Trail KC, McCashland TM, Larsen JL et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 276–83.
36. Tueche SG. Diabetes mellitus after liver transplant new etiologic clues and cornerstones for understanding. *Transplant Proc* 2003; 35: 1466–8.
37. Chan JC, Cockram CS, Critchley JA. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 15: 135–57.
38. Yates CJ, Cohny SJ. Prediction and diagnosis of post transplant diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2015; 11 (3): 170–4.
39. Valderhaug TG, Hjelmsaeth J, Hartmann A et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia* 2011; 54: 1341–9.
40. Sharif A, Moore RH, Baboolal K. The use of oral glucose tolerance tests to risk stratify for new-onset diabetes after transplantation: An underdiagnosed phenomenon. *Transplantation* 2006; 82: 1667–72.
41. Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (11): 3289–97.
42. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88: 429–34.
43. Armstrong KA, Prins JB, Beller EM et al. Should an oral glucose tolerance test be performed routinely in all renal transplant recipients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 100–8.
44. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M et al. New-onset diabetes after transplantation: Development, prevention, treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 550–66. PubMed: 23328712.
45. Hecking M, Kainz A, Werzowa J et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care* 2013; 36: 2763–71. PubMed: 23656979.
46. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: Role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation* 2011; 91: 757–64.
47. Valderhaug TG, Hjelmsaeth J, Jenssen T et al. Early posttransplantation hyperglycemia in kidney transplant recipients is associated with overall longterm graft losses. *Transplantation* 2012; 94: 714–20.
48. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 1): S11–S66.
49. Sharif A, Baboolal K. Diagnostic application of the A assay in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 383–5. PubMed: 20133482.
50. Shabir S, Jham S, Harper L et al. Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transplant Int* 2013; 26: 315–21.
51. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M et al. *Curr Diab Rep* 2015; 15: 27. DOI: 10.1007/s11892-015-0601-x
52. Perito ER, Lustig RH, Rosenthal P. Prediabetes in Pediatric Recipients of Liver Transplant: Mechanism and Risk Factors. *J Pediatr* 2017; 182: 223–31. e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.11.070. Epub 2016 Dec 29.
53. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: A case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 616–22. PubMed: 20133490.
54. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10 (8): 1030–40.
55. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Мигуськина Е.И. и др. Трансплантация печени по поводу первичного билиарного цирроза у больного сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2011; 3: 113–5. / Bondar' I.A., Klimontov V.V., Migus'kina E.I. i dr. Transplantatsiia pečeni po povodu pervichnogo biliarnogo tsirroza u bol'nogo sakharnym diabetom. Cakharnyi diabet. 2011; 3: 113–5. [in Russian]
56. Sharif A, Baboolal K. Risk factors for new onset diabetes after transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 415–23.
57. Hampton T. Diabetes drugs tied to fractures in women. *JAMA* 2007; 297: 1645–7.
58. Pham PT, Pham PC, Lipshutz GE et al. New Onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 873–90.
59. Valantine H, Rickenbaker P, Kemna M et al. Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 2144–52.
60. Bodziak KA, Hricik DE. New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transplant Int* 2009; 22: 519–30.
61. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leivestad T et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006; 69: 588–95.
62. Готье С.В., Хомяков С.М., Арзуманов С.В. Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации. (Утверждены решением Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество».) М., 2013. http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf / Got'e S.V., Khomiakov S.M., Arzumanov S.V. Transplantatsiia pečeni. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. (Utverzhdeny resheniem Koordinatsionnogo Soveta obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii transplantologov "Rossiiskoe transplantologicheskoe obshchestvo".) М., 2013. http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf [in Russian]
63. Готье С.В., Мойсюк Я.Г. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. М., 2014. / Got'e S.V., Moisiuk Ya.G. Transplantologiya. Farmakoterapiia bez oshibok. М., 2014. [in Russian]
64. Государственный реестр лекарственных средств: grls.rosminzdrav.ru / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv: grls.rosminzdrav.ru [in Russian]
65. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1411–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Космачева Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «НИИ – ККБ№1 им. проф. С.В.Очаповского».
E-mail: anna-babich1@yandex.ru

Бабич Анна Эдуардовна – аспирант каф. терапии №1 ФПК и ППС КубГМУ, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «НИИ – ККБ№1 им. проф. С.В.Очаповского»

Различия в эффективности лечения желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезоксихолевой кислоты

С.С.Вялов✉

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э.Баумана (национальный исследовательский университет)». 105005, Россия, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5, стр. 1;

³Global Medical System clinic & hospitals. 121099, Россия, Москва, 1-й Николощеповский пер., д. 6, стр. 1

✉svialov@mail.ru

Цель: проведение сравнительного анализа клинической эффективности применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ) и билиарного сладжа.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное многоцентровое исследование 5 тыс. пациентов, была оценена реальная встречаемость разных стадий ЖКБ в клинической практике. У 210 пациентов, получающих терапию УДХК, оценивалась эффективность лечения ЖКБ и билиарного сладжа.

Результаты. Анализ структуры больных на амбулаторном приеме выявил частоту встречаемости ЖКБ – 15,5%. Распространенность легких форм ЖКБ составила 9,3%. Наибольшая эффективность уменьшения размера конкрементов и купирования билиарного сладжа по результатам исследования была отмечена в группе, участники которой принимали Урсосан.

Заключение. Необходимо учитывать особенности препаратов УДХК, качество производства и субстанции при выборе средства терапии. Актуальным препаратом выбора для терапии ЖКБ может являться Урсосан.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота, Урсосан, Урсофальк, Урдокса, литолиз.

Для цитирования: Вялов С.С. Различия в эффективности лечения желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 64–68. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.64-68

ORIGINAL RESEARCH

Differences in the effectiveness of treatment of cholelithiasis and biliary sludge with various drugs of ursodeoxycholic acid

S.S.Vyalov✉

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

²N.E.Bauman Moscow State Technical University. 105005, Russian Federation, Moscow, ul. 2-ia Baumanskaia, d. 5, str. 1;

³Global Medical System clinic & hospitals. 121099, Russian Federation, Moscow, 1-i Nikoloshchepovskii per., d. 6, str. 1

✉svialov@mail.ru

Abstract

Purpose: comparative analysis of clinical efficacy of ursodeoxycholic acid drugs for treatment of cholelithiasis and biliary sludge.

Materials and methods. A retrospective multicenter study of 5 thousand patients was conducted, in which the actual occurrence of various stages of cholelithiasis in clinical practice was assessed. The effectiveness of treatment of cholelithiasis and biliary sludge in 210 patients receiving ursodeoxycholic acid therapy was evaluated.

Results. Analysis of the patients structure on an outpatient visit revealed a frequency of cholelithiasis morbidity 15.5%. The prevalence of mild forms of cholelithiasis was 9.3%. The greatest effectiveness of reducing the size of gallstones and biliary sludge symptoms according to the results of the study was noted in the group whose participants took Ursosan.

Conclusion. Choosing a treatment it is necessary to take into account the peculiarities of ursodeoxycholic acid preparations, the quality of production and substance. Ursosan may be a drug of choice for therapy of cholelithiasis.

Key words: cholelithiasis, biliary sludge, ursodeoxycholic acid, Ursosan, Ursofalk, Urdoxa, litholysis.

For citation: Vyalov S.S. Differences in the effectiveness of treatment of cholelithiasis and biliary sludge with various drugs of ursodeoxycholic acid. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 64–68. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.64-68

Введение

Анализ научных работ последних лет, посвященных лечению желчнокаменной болезни (ЖКБ) на разных стадиях, выявил крайне малое число новых исследований. Большинство результатов относится к периоду 1990–2000 гг., несмотря на значительный рост заболеваемости ЖКБ в западных странах. Данные разных авторов дают возможность оценивать распространенность ЖКБ как высокую: в возрастной группе старше 40 лет заболеванием страдают от 5 до 12% населения, старше 50 лет – заболеваемость возрастает практически в 2 раза до 11–23%. С учетом роста числа больных с ЖКБ в целом, а также в возрастном аспекте проблема изучения ЖКБ представляется актуальной [1].

Отдельного внимания заслуживают пациенты с избыточной массой тела, коморбидной патологией, сочетанием ЖКБ и сердечно-сосудистых заболеваний, болезней эндо-

кринной системы, атеросклерозом, гиперхолестеринемией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, а также патологией кишечника. Коморбидный аспект представляется крайне важным ввиду использования в терапии препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Так, высокие дозировки УДХК у больных с избыточной массой тела или пациентов с патологией кишечника могут способствовать развитию хологенной диареи. С другой стороны, УДХК является патогенетической терапией у больных с неалкогольной жировой болезнью печени, метаболическим синдромом и дислипидемией, т.е. категории пациентов с высоким риском и высокой заболеваемостью ЖКБ. В связи с этим изучение особенностей течения ЖКБ у указанных категорий больных имеет большое практическое значение [2, 3].

На сегодняшний день во врачебном арсенале представлено достаточное количество генерических препаратов

УДХК, в то время как оригинальный японский препарат в последние десятилетия не доступен в нашей стране. Множество нюансов выбора лекарственного средства для лечения ЖКБ представляет определенные практические сложности для врачей, особенно аспекты качества препарата, используемых для изготовления технологии и субстанции. Труднодоступной для практикующих врачей является информация о биологической и фармацевтической эквивалентности препаратов. Поэтому несомненно важным является сравнение клинической эффективности препаратов УДХК в зависимости от производителя, качества производства и используемой субстанции. Подобная практика сравнения клинической эффективности широко распространена в западных странах, позволяет прогнозировать эффективность терапии, продолжительность лечения и проводить примерную оценку стоимости лечения [4, 5].

Целью данной работы явилось проведение сравнительного анализа клинической эффективности применения препаратов УДХК для лечения ЖКБ и билиарного сладжа.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели было проведено ретроспективное многоцентровое исследование пациентов из научной клинической базы Global Medical System. Были проанализированы полные медицинские досье 5 тыс. пациентов, отражающие структуру амбулаторного приема в общетерапевтической практике. На этой группе больных была оценена реальная встречаемость различных стадий ЖКБ и билиарного сладжа в клинической практике. Из общей группы пациентов были сформированы статистически достоверно однородные группы с ЖКБ, которые разделили на подгруппы в зависимости от клинической картины, изменений лабораторных показателей и данных ультразвуковой картины, а также выбранной тактики лечения.

Критериями включения в исследование были пациенты в возрасте от 20 до 60 лет с ЖКБ с рентген-негативными конкрементами или билиарным сладжем, проходившие амбулаторное лечение нехирургическими методами, а именно длительно получавшие терапию УДХК (Урсосан, Урсофальк, Урдокса) в дозировке 750 мг однократно вечером, длительность терапии – не менее 6 мес.

Критериями не включения в исследование были наличие сопутствующего острого или хронического холецистита и панкреатита, сердечно-сосудистые заболевания, беременные или кормящие женщины, невозможность выполнения рекомендаций по диете или медикаментозной терапии независимо от причины, выявленное функциональное заболевание органов пищеварения.

Критериями исключения из исследования были низкая приверженность лечению и зафиксированное нарушение лечебного режима, развитие осложнений ЖКБ, декомпенсация или смена терапии основного заболевания, развитие или обострение заболеваний пищеварительной системы, употребление алкоголя независимо от дозы, выявление новообразования любой локализации.

У всех пациентов анализировались данные клинической картины, общего и развернутого биохимического анализа



крови для контроля динамики лечения, исключения осложнений и сопутствующих заболеваний, а также данные ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости и рентгенографии. Сравнительная оценка клинической эффективности включала динамику жалоб и симптоматики на фоне терапии, лабораторных показателей и данных УЗИ желчного пузыря. Мониторинг безопасности лечения предполагал оценку частоты, степени выраженности, характера и длительности нежелательных лекарственных реакций и их связь с приемом препарата. Статистическую обработку проводили с помощью компьютерных программ Excel и Statistica.

Результаты

В исследование были отобраны 750 больных с ЖКБ и билиарным сладжем, из них 210 пациентов соответствовали критериям включения, не включения и исключения. Анализ структуры больных на амбулаторном приеме выявил частоту встречаемости ЖКБ 15,5% среди пациентов в общетерапевтической практике. Распространенность легких форм ЖКБ составила 9,3%, из которых 5,1 и 3,9% – билиарный сладж и неосложненные конкременты соответственно. Среди больных с ЖКБ и сладжем пациенты распределились следующим образом: билиарный сладж – 34%, неосложненные конкременты – 26%, конкременты с холециститом – 26%, осложненные конкременты – 14%.

Общее число больных были разделены на две подгруппы по нозологической форме: билиарный сладж (n=120) и

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=210)

	Сладж				ЖКБ			
	Все (n=120)	Урсосан (n=50)	Урсофальк (n=50)	Урдокса (n=20)	Все (n=90)	Урсосан (n=40)	Урсофальк (n=40)	Урдокса (n=10)
Мужчины, %	51	52	54	48	46,5	45	42,5	52,5
Возраст	47,3	47,2	46,4	48,1	47,9	46,2	48,2	49,4
Масса тела	79,3	80,1	78,6	79,3	78,0	79,7	77,8	76,5
Индекс массы тела	29,1	29,4	29,7	28,2	27,5	28,3	27,8	26,6
Размер конкремента до лечения					7,4	7,5	7,9	6,8



конкременты желчного пузыря (n=90). Пациенты обеих групп были дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от используемого в лечении препарата: Урсосан (n=90), Урсофальк (n=90), Урдокса (n=30). Пациенты с билиарным сладжем проходили контроль терапии через 3 мес, а больные с конкрементами желчного пузыря наблюдались повторно через 6 мес терапии (рис. 1). Отобранные в исследование пациенты разных групп были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим данным (табл. 1). Распределение пациентов в группах соответствовало нормальному, статистически достоверной разницы между группами не было.

Клиническая картина у пациентов, включенных в исследование, соответствовала классическому распределению симптомов (рис. 2). Достоверных различий по симптоматике между группами сладжа и неосложненных конкрементов выявлено не было. Это подтверждает, что наличие или отсутствие последних не влияет на клиническую симптоматику. Многочисленными исследованиями доказано, что развитие клинической симптоматики связано с нарушением сократительной функции желчного пузыря и вторично – с изменениями реологических свойств и вязкости желчи. У значительной части больных отмечается бессимптомное течение заболевания, 36 и 53% пациентов в группе сладжа и конкрементов соответственно. Небольшая доля больных имели сочетание болевого синдрома по типу билиарных болей и диспептического синдрома без достоверных различий между группами. На фоне проводимой терапии клиническая картина улучшилась у абсо-

лютного большинства пациентов во всех группах, однако различия между группами оказались недостоверными.

Динамика лабораторных показателей отсутствовала, так как изначально в исследование набирались пациенты без отклонений в результатах анализов, а на фоне терапии отмечалось улучшение течения заболевания. Пациентов, у которых развились осложнения при проведении терапии, не было отмечено ни в одной из исследуемых групп. Динамика рентгенологической картины не контролировалась, поскольку исследование проводилось однократно перед включением в него для дифференциального диагноза состава конкрементов и выделения больных с рентген-негативными конкрементами. За время наблюдения у всех участников исследования отмечалась положительная динамика изменения размеров конкрементов, поэтому нет оснований предполагать изменения состава камней в процессе проведения терапии.

Наиболее интересной представляется динамика ультразвуковой картины в исследуемых группах (рис. 3). Пациенты с неосложненными конкрементами желчного пузыря продемонстрировали положительную динамику по уменьшению размера конкрементов в процессе лечения во всех подгруппах. Наибольшая эффективность перорального литолиза была отмечена в подгруппе больных, принимавших Урсосан. У них произошло уменьшение размеров на 5,8 мм. Конкременты уменьшились на 4,7 мм у пациентов на терапии Урсофальком, лечение Урдоксой привело к уменьшению размеров камней лишь на 2,4 мм. При анализе различия между всеми подгруппами были статистически достоверны. Однако подобный диапазон значений для одного действующего вещества от разных производителей заставляет делать предположение о качестве лекарственных препаратов.

Пациенты с билиарным сладжем в целом демонстрировали положительную динамику, однако различную при анализе по подгруппам (рис. 4). В связи со сложностью количественного учета объема билиарного сладжа анализировалось число пациентов с полным разрешением сладжа по результатам УЗИ. Подгруппа пациентов, принимавших Урсосан, показала лучшие результаты в лечении. Так, число больных со сладжем после 3 мес терапии стало достоверно меньше и составило всего 3 пациента из 50, включенных в исследование. В оставшихся подгруппах динамика уменьшения числа пациентов с билиарным сладжем была менее интенсивной. В подгруппе, принимавшей Урсофальк, с остаточными изменениями на УЗИ после лечения зарегистрированы 12 пациентов, а в подгруппе, принимавшей препарат Урдокса, не было отмечено достаточной эффективности терапии у 7 пациентов из 20 в данной подгруппе. Таким образом, полное разрешение билиарного сладжа отмечено в 94% случаев в подгруппе препарата Урсосан, 76 и 65% – в подгруппах Урсофалька и Урдоксы соответственно.

Нежелательных лекарственных реакций во время проведения исследования не было отмечено ни в одной из исследуемых подгрупп. Предсказуемое развитие тошноты отмечено у одного пациента в группе больных с билиарным сладжем, принимавших в качестве основной терапии

Таблица 2. Анализ стоимости лечения и эффективных затрат			
	Урсосан	Урсофальк	Урдокса
Одна упаковка 250 мг №100, руб.	1181	1506	1346
3 мес лечения	3543	4518	4038
6 мес лечения	7086	9036	8076
Билиарный сладж			
NNT	1,0–1,2	1,2–1,6	1,4–2,0
Снижение риска, %	89	71	60
Стоимость излечения одного пациента со сладжем, руб.	3897	6325	6865
Конкременты			
Стоимость растворения 1 мм конкремента, руб.	1222	1923	3365

Урдоксу. В группе пациентов с ЖКБ и неосложненными конкрементами, принимавшей Урсофальк, у одного больного была отмечена транзиторная диарея, которая разрешилась самостоятельно в течение 1 нед от момента начала терапии, что не привело к необходимости коррекции дозировки или отмене препарата.

При последующем анализе полученных данных с учетом стоимости лечения была выбрана экономичная упаковка 100 капсул по 250 мг. Эта форма выпуска является оптимальной для длительной терапии, а также для пациентов с небольшой избыточной массой тела или необходимой суточной дозой 750 мг. В связи с тем что УДХК входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, для анализа были использованы актуальные данные Государственного реестра цен на октябрь 2017 г. Была рассчитана стоимость курсового лечения продолжительностью 3 и 6 мес. Исходя из полученной по результатам исследования эффективности терапии для каждого из препаратов были просчитаны стоимость лечения и эффективные затраты на него (табл. 2). Самым дорогостоящим оказался 1 мм конкремента желчного пузыря на терапии препаратом Урдокса, так же как и затраты на излечение одного пациента с билиарным сладжем. На порядок дешевле стоимость 1 мм конкремента при лечении Урсосаном. Получены сопоставимые результаты затрат на излечение одного пациента с билиарным сладжем на препаратах Урсофальк и Урдокса, в противоположность этому лечение Урсосаном примерно на 40% дешевле при сопоставимой эффективности.

Обсуждение

Анализ структуры заболеваемости ЖКБ в общетерапевтической практике показал достаточно высокую распространенность заболевания, что совпадает с эпидемиологическими данными западных исследователей, которые сообщают о 12–20% пациентов в указанной популяции. Следует обратить внимание, что у значительной части пациентов присутствует бессимптомная форма ЖКБ. Отсутствие симптомов препятствует своевременному выявлению заболевания и способствует длительному естественному течению с переходом сладжа в конкременты, дальнейшим развитием холецистита и осложненной формы ЖКБ. Высокая частота диспептической формы ЖКБ диктует необходимость проведения ультразвукового обследования у пациентов с функциональной диспепсией и хроническим гастритом при обострениях [6, 7].

При выборе тактики лечения ЖКБ необходим тщательный отбор пациентов для проведения пероральной литолитической терапии. Эффективность литолиза напрямую зависит от состояния слизистой желчного пузыря, состава конкрементов, сократительной активности пузыря и фибригера Одди. Следует учитывать и высокую распространенность коморбидной патологии, в том числе сочетания ЖКБ с дислипидемией, атеросклерозом, метаболическим синдромом, патологией щитовидной железы. Патология обмена веществ способна снижать эффективность терапии УДХК либо приводить к формированию конкрементов смешанного состава, тем самым снижая эффективность терапии и даже вести к полной неэффективности лечения. Необходимо рентгеновское исследование для дифференциального диагноза состава конкрементов, а в спорных случаях – использование компьютерной томографии или эндоскопического УЗИ [8, 9].

Данные проведенного исследования подтвердили и продемонстрировали принципиальную эффективность пероральной литолиза как в отношении конкрементов, так и в отношении билиарного сладжа у пациентов с неосложненной ЖКБ. Подобную динамику растворения билиарного сладжа отражают и данные других авторов. Исследование О.Н.Минушкина, проведенное с участием 208 больных с би-

лиарным сладжем, показало схожую эффективность применения препаратов Урсосан и Урсофальк в течение 3 мес терапии. Общая эффективность лечения больных с билиарным сладжем 1-го типа составила 85,8% в течение 1-го месяца; у больных со 2-м типом билиарного сладжа за 3 мес лечения – 89,3%; 3-м типом эффективность (по купированию сладжа) – 87,5% за 6 мес. При этом у 12,6% пациентов была отмечена резистентность к терапии, связанная с сопутствующей патологией. У 4 пациентов за время наблюдения сформировались камни, больные были подвергнуты хирургическому лечению, что отражает неэффективность терапии у некоторых категорий больных. Однако исследование не учитывало динамику по подгруппам в зависимости от стадии билиарного сладжа и факторный анализ причин низкой эффективности терапии, в том числе в зависимости от выбранного для терапии препарата. Исследование А.А.Яковлева, проведенное с участием пациентов с хроническим холециститом и билиарным сладжем, показало общую положительную динамику заболевания при курсе терапии 6 мес с промежуточным контролем на 3-м месяце лечения. Однако данное исследование было осуществлено у пациентов с сопутствующей патологией и не помогает оценить изолированного воздействия УДХК на билиарный сладж [10, 11].

Исследование И.В.Сарвиной, проведенное с участием 80 пациентов с билиарным сладжем, показало схожие результаты в иной временной перспективе. Эта работа изучала эффективность терапии в течение 6 мес лечения, что, очевидно, избыточно для лечения данной патологии и не совпадает с результатами работ других авторов по динамике разрешения билиарного сладжа. Тем не менее данные продемонстрировали сопоставимую эффективность терапии препаратами Урсосан и Урсофальк. Однако расчет затрат на лечение невозможно считать корректным, поскольку общая длительность терапии билиарного сладжа более 3 мес должна была быть расценена как низкая эффективность. Вероятно, подобные результаты могли быть получены, только если исследователи не учитывали особенности коморбидной патологии (не указана в критериях исключения) или нарушений обмена холестерина у включенных в исследование пациентов. Расчет затрат на лечение также является некорректным, поскольку открыто не учитывает особенностей амбулаторного ведения пациентов в течение длительного периода наблюдения. Подобный алгоритм расчета затрат на терапию может быть использован для стационарных больных. Существует вероятность самостоятельного разрешения билиарного сладжа у ряда категорий пациентов, поэтому к результатам исследования, не включавшего контрольную группу пациентов с конкрементами желчного пузыря, необходимо относиться осторожно. Отсутствие статистически достоверных различий между динамикой у больных с конкрементами и билиарным сладжем повышает достоверность результатов проведенного исследования [12].

Результаты исследования подтверждают клиническую и научную необходимость более частого ультразвукового контроля для оценки динамики билиарного сладжа и размера конкрементов для получения достоверных данных. Представляется важным менее длительный интервал наблюдения, особенно у пациентов с билиарным сладжем, для детального контроля динамики пероральной литолиза. Также была определена необходимость проведения регулярного лабораторного контроля для оценки динамики лечения.

Полученная в результате исследования динамика уменьшения размеров конкрементов сопоставима с результатами, отраженными в работах западных авторов. Динамика изменения билиарного сладжа коррелирует с динамикой конкрементов. Обращают на себя внимание различия в подгруппах в зависимости от используемого в лечении препарата, заявленного как УДХК, в дозировке 750 мг/сут. Динамика изменений может отражать качество препарата,

используемого для лечения. Урсосан чешского производства по результатам многочисленных исследований зарекомендовал себя как качественный произведенный препарат из высококачественной субстанции в соответствии с правилами отечественных и западных протоколов Good Manufacturing Practic (GMP). Препарат Урдокса отечественного производства показал низкую эффективность в результате сравнительного исследования клинической эффективности, что, исходя из данных регистрационных документов, невозможно объяснить рационально. Сохранившийся билиарный сладж примерно у 1/2 исследуемых пациентов, принимавших препарат Урдокса, ставит вопросы к его качеству. Возможно, необходимы дополнительная оценка взаимосвязи динамики литолиза с уровнями холестерина, а также многофакторный анализ по влиянию на растворение конкрементов или большая выборка пациентов. С клинической и экономической точки зрения медленная и слабовыраженная динамика лечения Урсофальком и Урдоксой, безусловно, приводит к значительному удорожанию лечения за счет объективно большей длительности терапии.

Выводы

Выполнение полного объема первичной диагностики и тщательный отбор пациентов обеспечивают успешность перорального литолиза препаратами УДХК. В случаях неоднозначного прогноза ответа на терапию необходимы короткие интервалы для контроля динамики лечения.

В условиях обилия генерических препаратов УДХК необходим анализ актуальной информации о клинической и терапевтической эквивалентности средств для лечения, что дает обоснование для выбора наиболее эффективного варианта терапии, значительно сокращает сроки и стоимость терапии.

Рекомендации

По результатам исследования препаратом выбора для лечения ЖКБ с неосложненными конкрементами или билиарным сладжем является Урсосан чешского производства, показавший лучшую клиническую динамику по изменению симптоматики и ультразвуковой картины, а также минимальные эффективные затраты на лечение.

Литература/References

1. Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA et al. Symptomatic and silent gall stones in the community. *Gut* 1991; 32: 316.
2. Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P et al. Risk factors for the development of gallstone recurrence following medical dissolution. The British-Italian Gallstone Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 695.
3. Festi D, Reggiani ML, Attili AF et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 719.
4. Вялов С.С., Степченко А.А., Дронова Т.А., Винницкая Е.В. Выбор препарата для лекарственной терапии с учетом особенностей субстанции. *Арх. внутренней медицины*. 2012; 4 (6): 34–8. / Vialov S.S., Stepchenko A.A., Dronova T.A., Vinnitskaia E.V. Vybor preparata dlia lekarstvennoi terapii s uchedom osobennostei substantsii. *Arkh. vnutrennei meditsiny*. 2012; 4 (6): 34–8. [in Russian]
5. Wartig S, Ward S, Rogers G, Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 349: g6241.
6. Festi D, Reggiani ML, Attili AF et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 719.
7. Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 70.
8. Guarino MP, Cocca S, Altomare A et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5029.
9. Di Ciaula A, Wang DQ, Wang HH et al. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 245.
10. Минущкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска, формирование, диагностика, лечебные подходы. *Практич. гастроэнтерология*. 2017; 2 (19): 2–4. / Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhenova E.V. Biliarnyi sladzh. Epidemiologiya, faktory riska, formirovanie, diagnostika, lechebnye podkhody. *Praktich. gastroenterologiya*. 2017; 2 (19): 2–4. [in Russian]
11. Яковлев А.А., Волков А.С. Клиническая эффективность и безопасность курсовой литолитической терапии больных с хроническим холециститом и билиарным сладжем препаратом Ливодекса. *Клин. фармакология*. 2015. Вып. 115; 3. / Iakovlev A.A., Volkov A.S. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' kursovoi litolicheskoi terapii bol'nykh s khronicheskim kholetsistitom i biliarnym sladzhem preparatom Livodeksa. *Klin. farmakologiya*. 2015. Vyp. 115; 3. [in Russian]
12. Сарвилина И.В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксиголевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью 1 стадии. *Лечащий врач*. 2015; 2. / Sarvilina I.V. Sravnitel'nyi kliniko-ekonomicheskii analiz primeneniia preparatov ursodezoksikholevoi kisloty u patsientov s zhelchnokamennoi bolezn'iu 1 stadii. *Lechashchii vrach*. 2015; 2. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Вялов Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. общей практики ФГАОУ ВО РУДН, ФГБОУ ВО «МГТУ им. Н.Э.Баумана», врач-гастроэнтеролог, гепатолог GMS clinic & hospitals. E-mail: svialov@mail.ru

Дифференциальный диагноз гепатологических синдромов в практике врача первичного звена

М.А.Макарова^{1,2✉}, И.А.Баранова¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

✉mma123@list.ru

В статье освещены клинико-лабораторные синдромы при диффузных поражениях печени, наиболее часто встречающиеся в повседневной практике врача первичного звена.

Ключевые слова: гепатологические синдромы, печеночно-клеточная недостаточность, печеночная энцефалопатия, портальная гипертензия.

Для цитирования: Макарова М.А., Баранова И.А. Дифференциальный диагноз гепатологических синдромов в практике врача первичного звена. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 69–73. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.69-73

REVIEW

Differential diagnosis of hepatic syndromes in primary care physicians' practice

M.A.Makarova^{1,2}, I.A.Baranova¹

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

²Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32

✉mma123@list.ru

Abstract

The article concerns clinical and biochemical syndromes of diffuse liver lesions that most frequently occur in everyday primary care physicians' practice.

Key words: hepatic syndrome, liver cell failure, hepatic encephalopathy, portal hypertension.

For citation: Makarova M.A., Baranova I.A. Differential diagnosis of hepatic syndromes in primary care physicians' practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 69–73. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.69-73

Введение

Печень является центральной биохимической лабораторией в организме человека, выполняя множество важнейших функций. В связи с этим при тяжелых заболеваниях печени или болезнях органа в стадии декомпенсации могут быть вовлечены другие органы и системы, и нередко их патология начинает превалировать в клинической картине. Но, с другой стороны, из-за наличия у печени хороших компенсаторных резервов долгое время заболевание этого органа может не иметь клинических проявлений. Часто диагностика заболеваний печени проводится посиндромно и, в первую очередь, на основании лабораторных методов крови.

Гепатологические синдромы представляют собой лабораторные или клинико-лабораторные синдромы при диффузных поражениях печени, отражающие повреждение гепатоцитов, нарушение синтетической, экскреторной функций печени, степень иммунопатологических расстройств.

Основные гепатологические синдромы:

- синдром цитолиза;
- желтуха;
- синдром холестаза;
- мезенхимально-воспалительный синдром;
- синдром портальной гипертензии (ПГ);
- синдром печеночно-клеточной недостаточности.

В настоящей статье речь пойдет о синдроме печеночно-клеточной недостаточности и синдроме ПГ.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности

Определение

Печеночно-клеточная недостаточность – симптомокомплекс, характеризующийся нарушениями функций печени разной степени выраженности вследствие острого или хронического повреждения ее паренхимы (гепатоцитов)

[1]. Для клинициста важны прежде всего детоксикационная и синтетическая функции печени. Нарушение этих функций и лежит в основе данного синдрома.

Классификация

Выделяют острую и хроническую печеночную недостаточность.

Острая печеночная недостаточность (ОПН) – это быстро прогрессирующее угрожающее жизни состояние, возникающее при массивном повреждении печени с некрозом ее паренхимы. Развитие ОПН говорит о потере функции печени на 80–90%. Летальность при этом виде печеночной недостаточности составляет, по данным разных авторов, от 50 до 90%. Клиническая картина этого синдрома развивается очень быстро (от нескольких часов до 8 нед) и также скоро приводит к печеночной энцефалопатии (ПЭ) и коме [1].

Следует отметить, что ОПН может возникнуть как при исходном отсутствии заболеваний печени и возникновении заболевания впервые, так и на фоне существующей патологии печени и предшествующей хронической печеночно-клеточной недостаточности (ОПН на фоне хронической печеночно-клеточной недостаточности).

Этиология ОПН

- Вирусные гепатиты: гепатит А, В, С, D, E, серонегативный гепатит, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, чаще у иммунокомпрометированных пациентов.
- Прием лекарственных препаратов: парацетамол, ацетилсалициловая кислота у детей – может привести к развитию синдрома Рея, противотуберкулезные препараты, наркотики (экстази, кокаин), идиосинкразия на антиконвульсанты, антибиотика.
- Токсины: четыреххлористый углерод, фосфор, Amanita phalloides (мухомор), алкоголь, суррогаты алкоголя.

- Сосудистые причины: ишемия, веноокклюзионная болезнь, синдром Бадда–Киари (тромбоз печеночных вен).
- Беременность: острая жировая дистрофия печени беременных, HELLP-синдром (гемолиз, повышение печеночных ферментов, снижение уровня тромбоцитов).
- Другие: болезнь Вильсона–Коновалова, аутоиммунные заболевания, лимфома, травма.
- Оперативные вмешательства на брюшной полости, обезвоживание, нарушение водно-солевого баланса.
- Проявление печеночной недостаточности в рамках синдрома полиорганной недостаточности при распространенных инфекционных процессах или тяжелых поражениях головного мозга.
- Любые хронические заболевания печени (цирроз, гепатиты, заболевания желчевыводящих путей и др.) при несоблюдении лечебных мероприятий и режима, наличии дополнительных факторов негативного воздействия на печень (например, прием алкоголя, несоблюдение диеты, прием гепатотоксических лекарственных препаратов и т.д.).

В *клинической картине ОПН* можно выделить 2 ведущих синдрома:

- Синдром массивного некроза печени: нарастающая общая слабость, анорексия, постоянная тошнота, переходящая в рвоту, повышение температуры тела, нарастающие желтухи, появление специфического сладковато-приторного «печеночного» запаха, уменьшение размеров печени (симптом пустого подреберья), появление в общем анализе крови лейкоцитоза (так называемая лейкомоидная реакция), ускоренной скорости оседания эритроцитов, снижение протромбинового индекса до 50% и ниже, нарастание в биохимическом анализе крови общего билирубина за счет непрямой фракции на фоне снижения уровня аланинаминотрансферазы (синдром билирубино-ферментной диссоциации).
- Синдром ПЭ.

Хроническая печеночная недостаточность развивается при хронических заболеваниях печени инфекционной и неинфекционной этиологии, в позднюю стадию цирроза печени, а также после оперативных вмешательств по портокавальному шунтированию. Характеризуется постепенным развитием симптомов – от 2 мес до нескольких лет – на фоне обострения хронических заболеваний печени и желчевыводящей системы.

Наиболее тяжелым клиническим проявлением недостаточности печеночных клеток (вследствие нарушения обезвреживающей функции) являются ПЭ и ее крайняя форма – печеночная кома.

ПЭ – это потенциально обратимое нарушение функции мозга, возникающее в результате ОПН, хронических заболеваний печени и/или портосистемного шунтирования крови.

Согласно современным представлениям, одним из важнейших факторов, определяющих развитие ПЭ, является вызванное дисфункцией печени накопление в организме аммиака (гипераммониемия) [2].

Спектр нарушений мозга при заболеваниях печени включает в себя обратимую метаболическую энцефалопатию, отек мозга, а также хронические и необратимые структурные изменения в мозге.

Клинические проявления синдрома ПЭ складываются из неспецифических симптомов расстройства психики [снижение социальной адаптации, памяти, внимания, ухудшение выполнения профессиональных навыков, потеря интереса к ранее важным личностным ценностям, изменение настроения, нарушение сна, кошмары, сонливость в дневное время (инверсия сна), изменения сознания, интеллекта, поведения], нервно-мышечной симптоматики и электроэнцефалографических изменений.

По классификации West-Haven в зависимости от степени тяжести выделяют несколько стадий ПЭ [1]:

- *0 стадия* (стадия минимальной ПЭ). При обычных условиях нет никакой клинической симптоматики. Однако минимальная ПЭ опасна неадекватной реакцией в экстремальных условиях (например, при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском аварийных ситуаций).

- *I стадия*. У пациента появляются нарушения сна (сонливость днем и бессонница ночью), снижаются внимание и способность сконцентрироваться. Появляется эмоциональная неустойчивость: депрессивное настроение, раздражительность, агрессия, тревога, слезливость.

- *II стадия*. Характеризуется усилением интеллектуальных расстройств, проявляющихся на I стадии. Углубление отмеченных психических нарушений с более выраженным неадекватным поведением (бессмысленные поступки, эпизодическая агрессивность, возможны бредовые состояния). Появляются апатия, неопрятность, легкие эпизоды дезориентации во времени и пространстве. Речь больного замедлена и невнятна. Более выраженными становятся и проблемы движения: дизартрия, дисграфия (нарушение письма); появляется характерный хлопающий тремор.

- *III стадия*. Обычно характеризуется усиливающейся сонливостью вплоть до ступора, значительной дезориентацией во времени и пространстве, спутанностью сознания при сохранении реакции на боль и (зрчков) на свет. Отмечаются выраженные двигательные нарушения: тремор, существенные нарушения речи, повышенный тонус мышц.

- *IV стадия*. Печеночная кома с исчезновением реакций на боль и свет, угасанием рефлексов, замедлением ритма работы мозга.

Лабораторная диагностика синдрома

печеночно-клеточной недостаточности

Нарушение синтетической функции печени приводит к снижению содержания в крови альбуминов, холестерина, фосфолипидов, липопротеидов, протромбина, проконвертина и других факторов свертывания крови, а также к гипопротемии, понижению активности холинэстеразы, гипербилирубинемии (преимущественно за счет увеличения свободного билирубина).

Международное нормализованное отношение и протромбиновое время оценивают способность печени синтезировать фибриноген и витамин К-зависимые факторы свертывания [II (протромбин), V, VII и X]. Изменение этих показателей указывает на тяжелую печеночно-клеточную недостаточность при острых заболеваниях печени. При хронических заболеваниях печени повышение их свидетельствует о прогрессировании печеночной недостаточности.

При печеночно-клеточной недостаточности уменьшается инaktivация ряда биологически активных веществ, в том числе действующих токсически на нервную систему и вызывающих периферическую вазодилатацию. Гиперэстрогемия может приводить к пальмарной эритеме («печеночным» ладоням), появлению сосудистых звездочек, гинекомастии, дисменорее.

О нарушении детоксикационной функции печени при поражениях печени свидетельствуют задержка бромсульфалеина в плазме, снижение клиренса антипирина, повышение концентрации аммиака и фенолов.

Основные этапы лечебных мероприятий

при печеночно-клеточной недостаточности

Диетотерапия

Принято считать, что ограничение потребления белка с пищей способствует разрешению ПЭ. Однако в последние годы появляется все больше доказательств наличия синдрома недостаточного питания у пациентов с заболеваниями печени, особенно алкогольной этиологии, а также негативного влияния его на течение и прогноз заболевания. Предпочтение следует отдавать растительным белкам ввиду лучшей их переносимости по сравнению с животными, особенно белками «красного мяса» (говядина, баранина, свинина). Это обусловлено наличием в растительной пище пищевых волокон и уменьшенным содержанием ароматических аминокислот, усиливающих проявления ПЭ. В дополнение к растительным белкам рекомендуется употреблять мясо птицы и рыбы. Кроме того, больной должен получать адекватные количества витаминов и микроэлементов.

Количество белка ограничивают в соответствии со степенью тяжести ПЭ. При наличии в анамнезе ПЭ количество белка не должно превышать 70 г/сут. Минимальное содержание белка для поддержания положительного азотистого баланса – 40 г/сут.

Медикаментозная терапия [1, 3]

С целью уменьшения поступления аммиака из толстой кишки рекомендуется использовать: не всасывающиеся антибиотики (неомицин, ванкомицин, метронидазол), не всасывающиеся синтетические дисахариды (лактuloза – 30–90 мл/сут внутрь или в виде клизм – доза должна быть достаточной для достижения частоты стула 2–3 раза в день).

1. Дезинтоксикационная терапия (внутривенное введение глюкозо-солевых растворов в соотношении 1:1 и коллоидов в соотношении к глюкозо-солевым растворам 1:1). Следует помнить, что чрезмерное количество альбумина опасно прогрессированием ПЭ.

2. При наличии геморрагического синдрома пациентам проводится переливание свежезамороженной плазмы.

3. Для профилактики желудочно-кишечного кровотечения назначают ингибиторы протонной помпы.

4. При развитии гепаторенального синдрома и острой почечной недостаточности показаны соответствующая консервативная терапия или проведение гемодиализа/гемодиализа. Самым оптимальным экстракорпоральным методом лечения пациентов с ОПН является альбуминовый печеночный диализ («искусственная печень»).

5. При развитии инфекционных осложнений проводится антибактериальная терапия.

6. Для усиления обезвреживания аммиака в печени применяют орнитин аспартат. Входящий в его состав L-орнитин активирует в гепатоцитах орнитинкарбамоилтрансферазу и карбамоилфосфатсинтетазу-1 (ведущие ферменты цикла синтеза мочевины), что стимулирует обезвреживание аммиака в орнитиновом цикле в печени. Другой его компонент – L-аспартат – активирует глутаминсинтетазную реакцию не только в печени, но и в мышцах (синтез глутамина в мышцах является основной реакцией обезвреживания аммиака). Для достижения длительного и устойчивого клинического эффекта предложено 2-этапное использование орнитина аспартата (внутривенное введение, далее – прием внутрь).

7. Трансплантация печени – единственный эффективный метод лечения ОПН. Решение о трансплантации принимается коллегиально с учетом показаний, противопоказаний и доступности донорских органов.

Лечение ПЭ складывается из следующих мероприятий:

1. Устранение провоцирующих факторов, например кровотечения, электролитных расстройств, почечной недостаточности, запора, инфекции, массивной диуретической терапии и др.

2. Отмена препаратов, угнетающих центральную нервную систему, особенно группы бензодиазепинов. При выраженном возбуждении допустимо введение галоперидола в качестве седативного препарата.

3. Пациенты с выраженной ПЭ (III и IV стадии) нуждаются в эндотрахеальной интубации и нахождении в палатах интенсивной терапии.

5. Диетотерапия (см. выше).

6. Медикаментозное лечение (лактuloза, антибактериальная терапия, орнитин аспартат, аминокислотные смеси с повышенным содержанием аминокислот с разветвленной боковой цепью и пониженным содержанием ароматических аминокислот, неспецифическая детоксикация: 5% глюкоза с витаминами группы В, С, электролиты, введение липоевой кислоты, эссенциальных фосфолипидов).

Синдром ПЭ **Определение**

ПЭ – клинический синдром, характеризующийся патологическим увеличением градиента давления в воротной вене (разность давления в воротной и нижней полой вене). Нормальные значения портокавального градиента давления составляют 1–5 мм рт. ст. [4].

О клинически значимой ПГ говорят при наличии проявлений (расширения диаметра воротной и селезеночной вены по данным ультразвукового исследования – УЗИ, асцит, варикозно-расширенных вен – ВРВ – пищевода, желудка, прямой кишки), а также когда градиент портального давления превышает пороговое значение 10 мм рт. ст. [5]. Значение градиента портального давления в интервале 5–9 мм рт. ст. соответствует доклинической стадии ПГ [3, 6, 7].

ПГ приводит к образованию портосистемных коллатералей, через которые часть кровотока из воротной вены шунтируется в системный кровоток в обход печени.

Классификация

В соответствии с локализацией препятствия кровотоку причины ПГ классифицируются как подпеченочные (с вовлечением селезенки, брыжеечной или воротной вены), внутрипеченочные (заболевания печени) и надпеченочные (заболевания, приводящие к блокированию венозного оттока выше печени) [8].

Надпеченочная ПГ:

- Тромбоз печеночных вен (болезнь Бадда–Киари).
- Врожденные мальформации и тромбоз нижней полой вены (синдром Бадда–Киари).
- Констриктивный перикардит.
- Поражение трехстворчатого клапана.

Внутрипеченочная ПГ:

- Цирроз (вирусный, алкогольный, билиарный, метаболический).
- Гранулематозные заболевания (шистосомоз, саркоидоз, туберкулез).
- Фокальная нодулярная гиперплазия.
- Врожденный фиброз печени.
- Поликистоз.
- Идиопатическая ПГ.
- Гипервитаминоз А.
- Отравление мышьяком, сульфатом меди, мономерным винилхлоридом.
- Амилоидоз.
- Мастоцитоз.
- Болезнь Рандю–Ослера–Вебера.
- Инфильтрация печени при гематологических заболеваниях.
- Острая жировая дистрофия печени беременных.
- Тяжелый острый вирусный или алкогольный гепатит.
- Хронический активный гепатит.
- Гепатоцеллюлярная карцинома.
- Веноокклюзионная болезнь.

Постпеченочная ПГ:

- Тромбоз селезеночной вены.
- Тромбоз воротной вены.
- Врожденная аномалия развития воротной вены и кавернозная трансформация воротной вены.
- Наружное сдавление воротной вены.
- Артериовенозная фистула.

По данным статистики в развитых странах цирроз печени обуславливает около 90% случаев ПГ. В развивающихся странах кроме цирроза печени частой причиной служит поражение мелких ветвей воротной вены при шистосомозе. Нецирротическая ПГ (вследствие воздействия других патогенетических факторов) составляет от 10 до 20% из всех случаев развития данного синдрома.

Клиническая картина

ПГ развивается бессимптомно. Симптомы и признаки являются результатом развития осложнений.

В результате коллатерального кровообращения формируются анастомозы и расширяются вены в нижней трети пищевода и, реже, в кардиальном отделе желудка, вены боковой стенки живота и околопупочные вены («голова медузы»), геморроидальные вены. Наблюдаются спленомегалия, гиперспленизм, асцит, ПЭ.

Увеличение селезенки – один из наиболее важных диагностических признаков ПГ. Спленомегалия часто сопровождается гиперспленизмом, который приводит к панцитопении. Гематологические изменения обусловлены спленогенным торможением костномозгового кроветворения, разрушением эритроцитов в селезенке, а также иммунны-

ми механизмами (образование антител к форменным элементам крови).

Возникновение асцита является следствием сложного комплекса механизмов. Помимо ПГ (пропотевание жидкости в брюшную полость вследствие повышения давления в воротной вене) к развитию асцита при заболеваниях печени приводят гипоальбуминемия (резко снижается онкотическое давление плазмы крови); повышенная лимфопродукция в печени вследствие блокады венозного оттока (лимфа начинает пропотевать сразу в брюшную полость); задержка натрия почками при гиперальдостеронизме (избыточное образование и недостаточность инактивации альдостерона в печени), повышении продукции ренин-ангиотензина. Причины, обуславливающие появление асцита, способствуют и возникновению периферических отеков. Кроме того, асцитическая жидкость, сдавливая вены, усиливает отек нижних конечностей.

Степени асцита (Международный асцитический клуб):

- 1-я степень – незначительный асцит, выявляемый только при ультразвуковом обследовании;
- 2-я степень – умеренно выраженный асцит, обнаруживаемый при физикальном обследовании в виде симметричного увеличения живота;
- 3-я степень – выраженный напряженный асцит.

Самое опасное осложнение ПГ – острое кровотечение из ВРВ пищевода и желудка. Опасность заключается в высокой смертности пациентов, так как в 15–20% кровотечения из ВРВ пищевода и желудка заканчиваются летальным исходом.

Также к осложнениям ПГ относятся спонтанный бактериальный перитонит, печеночная недостаточность, параумбиликальные и внутренние грыжи вследствие асцита.

Диагностика

Самым ранним признаком ПГ являются увеличение диаметра портальной вены при УЗИ свыше 12 мм, а также снижение в ней скорости кровотока либо появление ретроградного кровотока, обнаружение портокавальных коллатералей. УЗИ – безопасный, экономичный и эффективный метод скрининга. Чувствительность УЗИ в диагностике заболеваний печени и ПГ составляет 89%.

Косвенным подтверждением диагноза ПГ служит обнаружение ВРВ пищевода при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). При отсутствии ВРВ требуется выполнение ЭГДС не реже 1 раза в 2 года, при наличии – ежегодно.

В настоящее время ЭГДС является «золотым стандартом» как в диагностике ВРВ пищевода и желудка, так и в выборе лечебной тактики.

В нашей стране наиболее широкое применение получила классификация варикозных вен по степени выраженности [9]:

- 1-я степень – диаметр вен 2–3 мм;
- 2-я степень – диаметр вен 3–5 мм;
- 3-я степень – диаметр вен более 5 мм.

В целях диагностики ПГ реже выполняются такие исследования, как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, радионуклидное сканирование печени.

Для оценки ПГ используется инвазивная катетерная методика определения градиента печеночного венозного давления (НРВГ), который, по сути, представляет собой разницу между давлением в воротной вене и внутрибрюшной части нижней полой вены.

Селективная ангиография является «золотым стандартом» визуализации кровотока. В диагностике ПГ актуальны такие ангиографические методы, как транскавальная печеночная венография, портография, спленопортография, спленоманометрия.

В сомнительных случаях прибегают к лапароскопии, биопсии печени.

Лечение ПГ

Первичная профилактика осложнений кровотечений из ВРВ пищевода и желудка

К мерам первичной профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка относят назначение медикаментозной терапии:

- Неселективные β-адреноблокаторы (пропранолол, надолол, карведилол). При их приеме урежение пульса на

20–25% от исходной частоты приводит к снижению портального давления на 30–32%. Улучшение портальной гемодинамики наблюдается спустя 2 сут от начала терапии. Однако следует понимать, что первичная профилактика назначается на длительный срок (пожизненно), так как отмена препаратов ведет к повышению риска кровотечения.

Неселективные β-адреноблокаторы рекомендуют в дозе, снижающей частоту сердечных сокращений на 25% либо до 55 уд/мин. Назначают пропранолол по 20 мг 2 раза в сутки, при неэффективности дозу постепенно повышают каждые 3–4 дня до максимально переносимой (320 мг в день). Надолол применяют в дозе 40 мг 2 раза в день с увеличением до максимально переносимой (160 мг в день). Карведилол – по 6,25 мг 2 раза в день, увеличение дозы до максимально переносимой (50 мг в день).

- Изосорбида мононитрат (по 10–20 мг 2 раза в день) снижает портальное давление, но его применение ограничивается системными вазодилаторными эффектами, часто приводящими к дальнейшему снижению кровяного давления и потенциально – к повреждению почечной функции. Монотерапия не рекомендуется, чаще назначается в сочетании с β-адреноблокаторами.

Также для первичной профилактики варикозных кровотечений используются эндоскопические хирургические методы.

Тактика ведения пациентов при возникновении кровотечений из ВРВ пищевода и желудка

При возникновении кровотечения пациентам показаны экстренная госпитализация в хирургическое отделение, максимально быстрое восполнение объема циркулирующей крови с помощью установки внутривенного катетера и последующей массивной инфузионной терапией, проведение гемостатической терапии, применение свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы при наличии нарушения свертываемости крови.

К мерам специфической терапии, направленной на снижение давления в портальной вене, относят назначение следующих групп лекарственных препаратов:

- Вазодилаторов (изосорбида мононитрат), влияющих на динамический компонент портальной резистентности, в частности, расслабление перисинусоидальных миофибробластов и гладкомышечных клеток портокавальных сосудов. В качестве монотерапии используются редко и обычно применяются в комбинации с вазопрессинном.

- Вазоконстрикторов, снижающих портальное давление, вызывая вазоконстрикцию и уменьшающих объем портальной крови.

К прямым вазоконстрикторам относятся вазопрессин и его синтетический аналог терлипессин. Эти препараты непосредственно воздействуют на гладкомышечные клетки сосудов.

Механизм действия непрямых вазоконстрикторов связан с ингибированием активности эндогенных вазодилаторов (в частности, глюкагона). К этой группе относятся соматостатин и его синтетический аналог октреотид.

При небольшом по объему кровотечении из ВРВ пищевода и желудка и стабильных показателях гемодинамики целесообразно применение эндоскопического гемостаза: лигирование, склеротерапия, клеевые композиции, стентирование пищевода.

При массивном кровотечении прибегают к баллонной тампонаде варикозных узлов с помощью зонда Сенгштейна–Блейкмора или зонда Линтона–Нахласса. Зонд устанавливают на срок не более 12–24 ч.

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

Как известно, кровотечение из ВРВ значительно повышает риск развития спонтанного бактериального перитонита. Для профилактики данного осложнения необходимо назначение антибактериальных средств (норфлоксацин, ципрофлоксацин, цефтриаксон).

Вторичная профилактика кровотечений из ВРВ пищевода и желудка

Вторичная профилактика должна начинаться как можно раньше, так как первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения часто сопровождается рецидивом.

Пациентам без первичной профилактики назначают β-адреноблокаторы или проводят эндоскопические манипуляции, либо рекомендуют комбинировать оба метода.

Пациентам, получавшим профилактически β-адреноблокаторы, проводится эндоскопическое лигирование с 6-х суток с момента кровотечения. Трансьюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (TIPS) более эффективно, чем эндоскопические меры профилактики, однако нет данных по увеличению продолжительности жизни при использовании этой методики для вторичной профилактики. Кроме этого, все шунтирующие операции ассоциированы с усилением выраженности ПЭ [1].

Тактика ведения пациентов с асцитом [10, 11]

Пациентам с 1-й степенью асцита рекомендуют соблюдение гипонатриевой диеты. Отрицательный натриевый баланс может быть достигнут путем значительного снижения количества потребляемого натрия с пищей до 4,6–6,9 г/сут. Как правило, диуретические препараты назначать не нужно.

При асците 2-й степени рекомендуются снижение потребления натрия с пищей и применение диуретических препаратов для усиления выделения натрия почками. Только пациентам с гипонатриемией необходимо ограничение потребления жидкости. Антагонисты альдостерона более эффективны, чем петлевые диуретики, и являются препаратами выбора у пациентов с асцитом. Учитывая медленный эффект альдостерона, доза антагонистов альдостерона должна повышаться каждые 7 дней. Амилорид – мочегонный препарат, воздействующий на собирающую трубочку, менее эффективен, чем антагонисты альдостерона, и может быть использован только у тех пациентов, у которых развиваются тяжелые побочные эффекты терапии антагонистами альдостерона. У пациентов с впервые выявленным асцитом следует придерживаться монотерапии антагонистами альдостерона (спиронолактоном) в стартовой дозе 100 мг/сут с повышением ее при недостаточной эффективности каждые 7 дней на 100 мг до максимальной дозы 400 мг/сут.

Контроль адекватности диуретической терапии осуществляется путем измерения массы тела пациента. Максимально рекомендуемое снижение массы тела во время лечения диуретиками составляет 500 г/сут у пациентов с асцитом и 1000 г/сут – при наличии асцита и периферических отеков. В течение 1-го месяца мочегонной терапии необходим частый клинический и биохимический мониторинг.

Лица, достигающие незначительного снижения массы тела (менее 2 кг в неделю), рассматриваются как не ответившие на лечение. Им необходимо добавить к лечению фуросемид в стартовой дозе 40 мг/сут с постепенным пошаговым повышением (шаг – 40 мг) до максимальной дозы 160 мг/сут. Также добавление фуросемида необходимо пациентам с гиперкалиемией.

Пациенты с повторным эпизодом асцита нуждаются в комбинированной терапии спиронолактоном и фуросемидом с постепенным повышением дозы при неэффективности терапии. Помимо этого к комбинированной терапии следует незамедлительно прибегать при сочетании асцита и периферических отеков.

При появлении асцита 3-й степени методом выбора является парацентез в сочетании с внутривенной инфузией альбумина. Далее необходимо назначать диуретические препараты для предотвращения повторного накопления

жидкости в брюшной полости. В случае удаления менее 5 л асцитической жидкости возможно введение плазмозамещающих растворов (декстраны или полиглюкин). Однако при удалении более 5 л жидкости предпочтение следует отдавать раствору альбумина из расчета 8 г на 1 л удаленной асцитической жидкости внутривенно медленно сразу после процедуры парацентеза.

Под рефрактерным асцитом понимают «асцит, который не может быть разрешен консервативно, или ранний возврат которого после процедуры парацентеза не может быть предотвращен медикаментозной терапией». При появлении рефрактерного асцита прогноз крайне неблагоприятный. Медиана выживаемости составляет 6 мес. К лечебным мероприятиям при рефрактерном асците относятся: обширные парацентезы, продолжающаяся диуретическая терапия (если она эффективна), TIPS и трансплантация печени.

Литература/References

1. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Курс клинической гепатологии: Учеб. пособие. М.: РУДН, 2008. / Ogurtsov P.P., Mazurchik N.V. Kurs klinicheskoi gepatologii: Ucheb. posobie. M.: RUDN, 2008. [in Russian]
2. Радченко В.Г. и др. Печеночная энцефалопатия и дисбиоз толстой кишки: возможные подходы к коррекции: усовершенств. мед. технология. СПб., 2011. / Radchenko V.G. i dr. Pechenochnaia entsefalopatiia i disbioz tolstoi kishki: vozmozhnye podkhody k korrktsii: usovershenstv. med. tekhnologiya. SPb., 2011. [in Russian]
3. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (Российское общество хирургов, Российское общество по изучению печени), приняты на Общероссийской согласительной конференции по принятию Национальных клинических рекомендаций «Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта» (г. Воронеж, 5–6 июня 2014 г.) / Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu krovotecenii iz varikoarno-rasshirenykh ven pishchevoda i zheludka (Rossiiskoe obshchestvo khirurgov, Rossiiskoe obshchestvo po izucheniiu pecheni), priinaty na Obshcherossiiskoi soglasitel'noi konferentsii po priiniatiu Natsional'nykh klinicheskikh rekomendatsii "Krovotечение iz verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta" (g. Voronezh, 5–6 iunia 2014 g.) [in Russian]
4. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 5: 237–67.
5. Федосьина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы терапии portal'noi gipertenzii u bol'nykh tsirrozom pecheni. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012; 22 (5): 46–55. / Fedos'ina E.A., Maevskaia M.V., Ivashkin V.T. Printsipy terapii portal'noi gipertenzii u bol'nykh tsirrozom pecheni. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2012; 22 (5): 46–55. [in Russian]
6. Ерамышанцев А.К., Киценко Е.А., Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б. Кровотечения из ВРВ пищевода и желудка: диагностика, лечебная тактика (лекция). Анналы хирургической гепатологии. 2006; XI (2): 105–11. / Eramishantsev A.K., Kitsenko E.A., Shertsinger A.G., Zhigalova S.B. Krovotечения iz VRV pishchevoda i zheludka: diagnostika, lechebnaia taktika (leksiia). Annaly khirurgicheskoi gepatologii. 2006; XI (2): 105–11. [in Russian]
7. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. М.: ИД «М-Вести», 2002. / Ivashkin V.T. Bolezni pecheni i zhelchevyvodiashchikh putei. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: ID «M-Vesti», 2002. [in Russian]
8. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatment and future options. J Hepatol 2008; 48 (Suppl. 1): 68–92.
9. Шерцингер А.Г. Патогенез, диагностика, профилактика и лечение кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных portal'noi gipertenziei. Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М., 1986. / Shertsinger A.G. Patogenez, diagnostika, profilaktika i lechenie krovotecenii iz varikoarnykh ven pishchevoda i zheludka u bol'nykh portal'noi gipertenziei. Avtoref. dis. ...d-ra med. nauk. M., 1986. [in Russian]
10. Angeli P. Management of ascites in patients with cirrhosis. Complication of portal hypertension (EASL postgraduate course). 2008; p. 76–85.
11. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненных циррозов печени. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (4): 71–102. / Ivashkin V.T., Maevskaia M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po lecheniiu oslozhennoi tsirroza pecheni. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (4): 71–102. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Марина Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНПМУ им. Н.И.Пирогова», науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии». E-mail: mma123@list.ru

Баранова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНПМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail:baranova@ro.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски

Е.Н.Широкова✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1
✉elshirokova@yandex.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – основная причина заболеваемости и смертности, связанных с болезнями печени. Смертность больных НАЖБП обусловлена в основном смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, а не прогрессированием заболевания печени с развитием печеночно-клеточной недостаточности, осложненной портальной гипертензии и гепатоцеллюлярного рака. Большинство исследований указывает на то, что НАЖБП связана с увеличением сердечно-сосудистых заболеваний, а риск их развития увеличивается по мере прогрессирования заболевания печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, атерогенная дислипидемия, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, эссенциальные фосфолипиды.

Для цитирования: Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 74–76. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.74-76

REVIEW

Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks

Е.Н.Широкова✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 1
✉elshirokova@yandex.ru

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the main cause of morbidity and mortality associated with liver disease. The mortality of patients with NAFLD is due mainly to mortality from cardiovascular diseases, and not to the progression of liver disease with the development of liver failure, complications of portal hypertension and hepatocellular carcinoma. Most studies indicate that NAFLD is associated with an increase in cardiovascular disease, and the risk of their development increases with the progression of liver disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, atherogenic dyslipidemia, mortality from cardiovascular diseases, essential phospholipids.

For citation: Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 74–76. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.74-76

В настоящее время неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) относят к наиболее распространенным заболеваниям печени в мире. В популяции она встречается у 20–30% населения, а у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 – в 70–80% случаев. Для установления диагноза НАЖБП содержание липидов в печени должно быть больше или равно 5% по данным радиологического исследования, а также необходимо исключение других возможных причин жировой дегенерации печени, таких как прием алкоголя, лекарственных препаратов, воздействие вирусов либо развитие аутоиммунных заболеваний [1–3].

НАЖБП может быть в форме стеатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени. Развитие фиброза печени наблюдается у 40–50% пациентов с НАСГ, и приблизительно у 30–40% больных НАЖБП развивается НАСГ [4]. Основные факторы риска развития жировой дегенерации печени и фиброза печени при НАЖБП хорошо известны. К ним относятся возраст более 50 лет, ожирение, инсулинорезистентность (ИР), СД типа 2, повышенный уровень ферритина и мононуклеотидный полиморфизм гена пататинподобной фосфолипазы 3 (PNPLA3). P148M – замена изолейцина на метионин в 148-м положении, белка липидных капель – адипонутрина, участвующего в регуляции липидных медиаторов воспаления [4].

Не вызывает сомнения тесная связь НАЖБП и метаболического синдрома (МС), ряд исследователей рассматривают НАЖБП как один из его компонентов. Скрининго-

вое обследование для выявления НАЖБП следует проводить пациентам с ожирением, СД типа 2, дислипидемией и МС [1]. Интерес к проблеме жировой печени в последнее время обусловлен также возможным вкладом НАЖБП в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эпидемиологические исследования показали, что НАЖБП связана с риском развития ССЗ независимо от наличия кардиальных или метаболических факторов риска. НАЖБП выступает не просто маркером сердечно-сосудистой патологии, но и фактором ее патогенеза. К потенциальным патофизиологическим механизмам следует отнести эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление, оксидативный стресс, атерогенную дислипидемию, влияние органокинов и генетические особенности [5]. Вероятно, имеется патогенетическая «перекрестная связь» между печенью и висцеральной жировой тканью, обладающей провоспалительным потенциалом. Эта жировая ткань секретирует различные факторы, участвующие в развитии атеросклероза, ИР и НАЖБП. На развитие и прогрессирование НАЖБП может влиять и измененная микробиота кишечника вследствие повышения всасывания различных продуктов жизнедеятельности бактерий в кишке. Печень способна выступать как в качестве органа-мишени системного воспаления, так и быть источником некоторых патогенных медиаторов, усиливающих повреждение сердечно-сосудистой системы. НАЖБП, особенно на стадии стеатогепатита, может усиливать ИР, вызывать атерогенную дислипидемию и выброс множества провоспалительных ци-

токинов, vasoактивных и тромбогенных молекул, играющих важную роль в патофизиологии ССЗ [4].

В метаанализе G. Musso показано, что риск развития ССЗ у пациентов с НАЖБП в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой [6]. По данным исследования, проведенного в США и включавшего более 11 тыс. человек, НАЖБП связана с повышенной распространенностью ССЗ независимо от их многочисленных факторов риска [7]. Выраженный фиброз при НАЖБП ассоциирован с увеличением общей смертности на 69%, в основном за счет смертности от ССЗ [8], которые представляют собой серьезную угрозу для пациентов с НАЖБП [7, 9–21]. Как показали ретроспективные исследования, в которых диагностика НАЖБП базировалась на гистологических данных, общая смертность, смертность от ССЗ и заболевания печени у пациентов с НАЖБП значительно превышали эти показатели в контрольной группе. Основными факторами, определяющими смертность таких больных, оказались наличие и степень тяжести фиброза печени. Очень часто причиной смерти пациентов выступали ССЗ. Повышенный риск смерти, как общей, так и от ССЗ, отмечен у пациентов с НАСГ, а не с простым стеатозом [10, 15]. Независимым предиктором развития ССЗ служит повышение уровня печеночных проб у больных НАЖБП [3, 22].

Обнаружена взаимосвязь между НАЖБП и некоторыми маркерами субклинического течения атеросклероза, такими как увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, повышение кальцификации коронарных артерий, нарушение вазодилатации и жесткость артерий [23].

У больных СД типа 2 патология коронарных и церебральных артерий чаще встречается при наличии НАЖБП, чем в отсутствие жировой печени, независимо от традиционных факторов риска ССЗ и применения лекарственных препаратов [9].

При НАЖБП происходят изменения метаболизма миокарда. ИР миокарда выше у больных СД типа 2 с высоким содержанием липидов в печени, а стеатоз сердца выступает предиктором диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [24]. Ранние признаки диастолической дисфункции ЛЖ при нормальной структуре сердца и систолической функции ЛЖ обнаружены у пациентов с СД типа 2 и НАЖБП без ССЗ [25]. Установлена связь НАЖБП с диастолической дисфункцией ЛЖ независимо от наличия признаков МС и других известных факторов риска ССЗ [26].

Поскольку изменения со стороны миокарда возникают при НАЖБП задолго до развития цирроза и портальной гипертензии, изменения со стороны сердца могут и не быть следствием изменений внутрипеченочной гемодинамики [4]. Ранние изменения субстратного метаболизма миокарда (нарушение метаболизма высокоэнергетических фосфатов, ИР), отмеченные при НАЖБП, вызывают дисфункцию и гипертрофию ЛЖ, что потенциально связано с повышенным риском развития застойной сердечной недостаточности. В исследовании 2012 г. было показано, что сердечная недостаточность чаще возникает при наличии НАЖБП [27].

По данным ряда исследований установлена связь между повышением уровня печеночных проб и риском развития фибрилляции предсердий (ФП) [28, 29]. ФП чаще возникает у пациентов с СД типа 2 при наличии НАЖБП. Риск развития ФП при НАЖБП возрастает пятикратно независимо от наличия признаков МС и других факторов риска ФП [30].

Отмечена также независимая связь НАЖБП и удлинения интервала QT, значимого прогностического фактора желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти, что тоже может отчасти объяснять повышенную смертность от ССЗ при НАЖБП [31].

Метаанализ, опубликованный в 2016 г., с помощью которого проанализировали данные 16 проспективных и ретроспективных исследований с общим числом участников более 34 тыс. человек (36,3% с НАЖБП, медиана наблюдения 6,9 года), позволил сделать вывод о том, что НАЖБП связана с увеличением ССЗ как со смертельным исходом, так и без такового [32]. Риск развития ССЗ увеличивается по мере прогрессирования заболевания печени. В силу наблюдательного дизайна включенных в метаанализ исследований не было получено доказательств того, что жировая болезнь печени служит причиной развития ССЗ.

Тесная взаимосвязь НАЖБП и ССЗ диктует необходимость комплексного подхода к лечению больных с жировой печенью. Поскольку именно осложнения ССЗ зачастую определяют прогноз больных НАЖБП, клиницистам стоит проводить раннюю оценку факторов риска ССЗ у таких пациентов с целью их возможного изменения [33, 34]. Модификация образа жизни (гипокалорийная диета в комбинации с физической нагрузкой) выступает основой лечения ИР и НАЖБП. Медикаментозную терапию принято рассматривать как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни при их недостаточной эффективности [1, 33]. Целесообразно использовать лекарственные препараты, которые могли бы не только способствовать разрешению стеатогепатита, но и оказывать влияние на модифицируемые факторы риска ССЗ [5]. В этой связи перспективно применение фосфолипидного препарата Резалют, который наряду с гепатопротективным эффектом обладает и гиполлипидемическим свойством за счет обогащения фосфолипидов омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Известно, что эссенциальные фосфолипиды оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, способны восстанавливать целостность клеточных мембран, уменьшать выраженность стеатоза печени и снижать активность сывороточных трансаминаз. Применение эссенциальных фосфолипидов при НАЖБП (например, препарата Резалют) патогенетически обосновано, поскольку показано, что содержание фосфатидилхолина в печени при этой патологии снижено, особенно на стадии стеатогепатита. Эффективность препарата была подтверждена в ходе многоцентрового исследования, в котором приняли участие 580 человек из 6 городов Российской Федерации. На фоне 3-месячного приема препарата у пациентов с НАЖБП было отмечено не только достоверное снижение уровня трансаминаз, но и снижение уровня общего холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, повысился уровень липопротеинов высокой плотности [35]. Препарат также отличался хорошим профилем безопасности. Аналогичные данные были получены и у пациентов с МС, у которых наблюдались нормализация уровня трансаминаз и достоверное снижение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности после 3-месячного курса приема препарата Резалют [36]. Антиоксидантный эффект препарата у больных НАЖБП подтвержден достоверным повышением уровня супероксиддисмутазы и каталазы (ферментов антиоксидантной защиты) и снижением активности маркеров перекисного окисления липидов (малоновой диальдегида, диеновых конъюгатов) на фоне курса терапии [37].

Таким образом, комплексное взаимодействие метаболических факторов, липолиза в жировой ткани, оксидативного стресса и ИР лежит в основе связи НАЖБП и сердечно-сосудистой патологии. Большинство исследований свидетельствует о том, что риск развития ССЗ увеличивается по мере прогрессирования заболевания печени. НАЖБП выступает независимым фактором, вносящим свой вклад в развитие ССЗ, в том числе и в формирование структурно-функциональных нарушений сердца (дисфункция и гипертрофия ЛЖ, развитие ФП и кальцифика-

дии клапанов сердца). У пациентов с НАЖБП выше риск развития атеросклероза, ССЗ и общей смертности. Успешная терапия НАСГ, возможно, способна оказать положительный эффект не только на течение заболевания печени, но и сердечно-сосудистой патологии, тем самым улучшая прогноз больного с жировой печенью.

Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (2): 24–42. / Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (2): 24–42. [in Russian]
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 330–44.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1341–50.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47–S64.
- Francque SM, van der Graaf D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol* 2016; 65: 425–43.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43: 617–49.
- Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 646–50.
- Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57: 1357–65.
- Wong VW, Wong GL, Yip GW et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011; 60: 1721–7.
- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–73.
- Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27368>
- Zhou YJ, Li YY, Nie YQ et al. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *J Dig Dis* 2012; 13: 153–60.
- Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA et al. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012; 32: 945–50.
- Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 2119–21.
- Soderberg C, Stal P, Askling J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595–602.
- Rafiq N, Bai C, Fang Y et al. Long term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 234–8.
- Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343: d6891.
- Jepsen P, Vilstrup H, Mellemejaer L et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver – a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2101–4.
- Haring R, Wallaschofski H, Nauck M et al. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology* 2009; 50: 1403–11.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1579–84.
- Adams LA, Lymp JF, Sanderson SO et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113–21.
- Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1724–45.
- Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013; 230: 258–67.
- Rizewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1793–9.
- Bonapace S, Perseghin G, Molon G et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 389–95.
- Kim NH, Park J, Kim SH et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart* 2014; 100: 938–43.
- Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG et al. Gamma-glutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 830–5.
- Sinner MF, Wang N, Fox CS et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 111: 219–24.
- Alonso A, Misialek JR, Amiin MA et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. *Heart* 2014; 100: 1151–6.
- Targher G, Mantovani A, Pichiri I et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2013; 125: 301–9.
- Targher G, Valbusa F, Bonapace S et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QT interval in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 663–9.
- Targher G, Byrne C, Lonardo A et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589–600.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–402.
- Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск (обзор литературы). *Фарматека*. 2017; 2: 24–9. / Shirokova E.N. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni i kardiovaskuliarnyi risk (obzor literatury). *Farmateka*. 2017; 2: 24–9. [in Russian]
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень. *Рос. мед. вести*. 2012; 17 (1): 43–51. / Bakulin I.G., Sandler Yu.G. Gipolipidemicheskaya terapiia i pechen'. *Ros. med. vesti*. 2012; 17 (1): 43–51. [in Russian]
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии: современные рекомендации. Эффективная фармакотерапия. 2013; 41 (4): 38–46. / Minushkin O.N., Maslovskii L.V. Lechenie zhirovoy bolezni pecheni razlichnoi etiologii: sovremennye rekomendatsii. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2013; 41 (4): 38–46. [in Russian]
- Мязин Р.Г. Неалкогольная болезнь печени: новые возможности терапии. *Мед. совет*. 2014; 13: 18–20. / Miazin R.G. Nealkogol'naia bolezni' pecheni: novye vozmozhnosti terapii. *Med. sovet*. 2014; 13: 18–20. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Широкова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: elshirokova@yandex.ru

Желчнокаменная болезнь: правильная тактика – залог успешного литолиза

С.С.Вялов✉

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э.Баумана (национальный исследовательский университет)».

105005, Россия, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5, стр. 1;

³Global Medical System clinic & hospitals. 121099, Россия, Москва, 1-й Николощеповский пер., д. 6, стр. 1

✉svialov@mail.ru

В статье приводится анализ данных по тактике лечения неосложненной желчнокаменной болезни с учетом особенностей диагностического поиска. Рассматриваются актуальные исследования методов медикаментозной терапии желчнокаменной болезни, в том числе отбор пациентов – кандидатов на терапию, использование урсодезоксихолевой кислоты, обсуждаются аспекты затрат на лечение. Необходимым представляется выполнение требований к диагностике и подбору пациентов для перорального литолиза, что обеспечивает успех терапии. Следует учитывать особенности препаратов, качество производства и субстанции при выборе средства терапии. В качестве иллюстрации приводится разбор клинического случая.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, билиарная дисфункция, урсодезоксихолевая кислота, литолиз.

Для цитирования: Вялов С.С. Желчнокаменная болезнь: правильная тактика – залог успешного литолиза. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 77–82. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.77-82

REVIEW

Gallstone disease: correct tactic is the key to successful litholysis

S.S.Vyalov✉

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

²N.E.Bauman Moscow State Technical University. 105005, Russian Federation, Moscow, ul. 2-ia Baumanskaia, d. 5, str. 1;

³Global Medical System clinic & hospitals. 121099, Russian Federation, Moscow, 1-i Nikoloshchepovskii per., d. 6, str. 1

✉svialov@mail.ru

Abstract

The article deals with data analysis on the tactic of uncomplicated cholelithiasis treatment, taking into account the features of the diagnostic search. Actual studies of methods of cholelithiasis treatment are discussed, including selection of patients - candidates for therapy, using of various drugs of ursodeoxycholic acid, aspects of costs for treatment. It is necessary to fulfill the requirements for diagnosis and selection of patients for oral litholysis, which ensures the success of therapy. Choosing a treatment it is necessary to take into account the characteristics of the drugs, the quality of production and the substance. For illustration, we analyze the clinical case.

Key words: cholelithiasis, biliary sludge, biliary dysfunction, ursodeoxycholic acid, litholysis.

For citation: Vyalov S.S. Gallstone disease: correct tactic is the key to successful litholysis. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2): Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 77–82. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.77-82

Введение

Желчные камни наблюдаются у 6% мужчин и 9% женщин в европейской популяции и являются достаточно частой проблемой полиморбидных больных. Однако большинство пациентов являются бессимптомными носителями, а при скрининговом обследовании или появлении первой желчной колики получают диагноз «желчнокаменная болезнь» (ЖКБ). Существует этническая предрасположенность к образованию желчных камней. Так, в западноевропейской и латиноамериканской популяции конкременты встречаются чаще, нежели в восточноевропейской, афроамериканской или азиатской (табл. 1) [1, 2].

В последние годы с ростом частоты выполнения холецистэктомий как в европейских и американских странах, так и в России изучению перорального литолиза уделяется меньшее внимание. Тем не менее пациентам на дохирургической стадии ЖКБ намного больше, и с учетом естественного течения заболевания, роста числа больных с коморбидной патологией и факторами риска, актуальных особенностей постхолецистэктомического синдрома становится все более актуальным консервативный подход к терапии ЖКБ (табл. 2) [3].

В связи с возрастающей актуальностью проблемы консервативного лечения ЖКБ и перорального литолиза целью данного обзора стал анализ доступной информации о тактике и способах лечения конкрементов желчного пузыря.

Клинический подход

Пациенты с неосложненной ЖКБ типично имеют желчные колики или билиарные боли, нормальные результаты осмотра и биохимических анализов.

Билиарные боли в классической картине представляют интенсивные тупые или ноющие боли или дискомфорт, локализованный в правом верхнем квадранте живота, эпигастрии или (реже) подлопаточной области, могут иррадиировать в спину или правое плечо. Боли часто ассоциируются с тошнотой, рвотой или привкусом во рту, не связаны с дефекацией либо вздутием живота, типично продолжаются не менее 30 мин, стабилизируются в течение часа [4, 5].

Билиарные боли обусловлены сокращением желчного пузыря в ответ на гормональную или нервную стимуляцию. Сокращения пузыря, действующие на конкременты или сладж против тока желчи, несмотря на раскрытие пузырного протока, приводят к нарастанию внутрипузырного давления, вызывающего болевые ощущения. При расслаблении желчного пузыря давление в нем спадает, что приводит к облегчению болей. Зачастую они нетяжелые, поэтому пациенты переносят несколько приступов колик до того, как начинают постоянный прием препаратов (рис. 1) [6].

Прием жирной пищи является основным триггером сокращений желчного пузыря, и большинство пациентов сообщают о постпрандиальной боли. Однако эта ассоциация

Таблица 1. Распространенность ЖКБ по данным УЗИ в возрастной группе 30–70 лет (%).

Популяция	Женщины	Мужчины
Мексика	26–44	9–15
Пуэрто-Рико	12–21	3–11
Италия	6–25	6–14
Великобритания	7–23	5–22
Япония	4–10	2–15
США	5–16	6–17
Китай	3–12	3–11

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование.

Таблица 2. Основные факторы риска развития ЖКБ.

Основные факторы риска развития ЖКБ	
Возраст	Гемолитическая анемия
Женский пол	Гипертриглицеридемия
Генетическая предрасположенность	Резекция терминальной подвздошной кишки
Беременность	Цирроз печени
Ожирение	Низкая физическая активность
Быстрая потеря массы тела более 5 кг/мес	Медикаменты
Гипомоторная дискинезия желчного пузыря	Эстрогены и оральные контрацептивы
Сахарный диабет	Цефтриаксон
Парентеральное питание	Октреотид

не универсальна, и многие больные предъявляют жалобы на ночные боли. Пациенты с ЖКБ сообщают о множестве симптомов, отличных от билиарной боли, но диагностическая ценность этих симптомов крайне низкая [7, 8].

Осмотр живота и лабораторные исследования исключают симптомы осложнений ЖКБ. Отклонения в анализах (лейкоцитоз, повышение печеночных показателей) подтверждают развитие осложнений, холецистита, холангита или панкреатита.

Диагностика

Пациенты с билиарными болями и нормальными лабораторными показателями (общий анализ крови, аминотрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза и липаза) подлежат визуализации для дифдиагноза конкрементов и полипов желчного пузыря. Для первичной оценки используется УЗИ как наиболее чувствительный метод к обнаружению конкрементов. При отсутствии патологии на УЗИ дополнительными обследованиями могут стать рентгенография, эндоскопические УЗИ или магнитно-резонансная холангиопанкреатография (ХПГ) [9].

УЗИ является клинически наиболее удобным способом диагностики за счет неинвазивности, доступности по стоимости и наличию оборудования, отсутствию ионизирующего излучения, обеспечивающим чувствительность 84% и специфичность 99%. Обследование должно проводиться **не менее чем через 8 ч после последнего приема пищи**, поскольку конкременты становятся лучше всего видны, когда окружены желчью в наполненном желчном пузыре.

По результатам обследования возможно выявление **конкрементов, песка или сладжа**. Различия между ними не имеют клинического значения, поскольку тактика лечения идентична.

Конкременты – это экзогенные очаги, смещающиеся в зависимости от положения тела, дающие акустическую тень. Песок представляет собой множественные мелкие конкре-

Рис. 1. Особенности клинической картины и патогенеза билиарных болей при ЖКБ.

Клиническая картина

- Боли интенсивные тупые или ноющие
- Локализованные
 - в правом верхнем квадранте живота
 - эпигастрии
 - подлопаточной области (реже)
- Могут иррадиировать
 - в спину
 - правое плечо
- Ассоциируются
 - с тошнотой
 - привкусом во рту
- Не связаны с дефекацией или вздутием живота
- Типично продолжаются не менее 30 мин
- Стабилизируются в течение часа

Патогенез

- Стимуляция
 - гормональная
 - нервная
- Сокращение желчного пузыря
- Несоответствие тока желчи или раскрытия желчного протока
- Нарастание давления внутри желчного пузыря
- Болевые ощущения
- Падение давления
- Облегчение болей

Рис. 2. «Желчный континуум» естественного течения ЖКБ.

Сладж

- Эхогенные очаги
- Не дают тень
- Не смещаются

Песок

- Эхогенные очаги
- Дают тень
- Не смещаются

Конкременты

- Эхогенные очаги
- Дают тень
- Смещаются

менты, также экзогенные очаги, дающие акустические тени. В отличие от конкрементов и песка сладж является экзогенными очагами, не дающими акустической тени, более вязкими и не передвигающимися внутри порции желчи так же быстро, как песок. **Сладж, видимый на УЗИ**, представляет собой микролитиаз (кристаллы и гранулы желчи и слизистый гель), может приводить к желчной колике и билиарным болям, а также острому холангиту и острому панкреатиту или прогрессировать до макроскопических конкрементов (рис. 2) [10, 11].

УЗИ способно обнаружить конкременты не менее 1,5–2,0 мм в диаметре. Конкременты меньшего размера могут быть «пропущены», так как чувствительность падает до 50–60% для конкрементов менее 3 мм. Результат исследования в значительной степени зависит от квалификации исполнителя и локализации конкрементов, которые сложно доступны для визуализации в кармане Хартмана (выход из пузыря). Также сложны для визуализации шейка желчного пузыря, скрытая портальной веной, и расположенный вне пузыря фригийский колпачок. В трудных для диагностики случаях информативным является **повторное УЗИ**.

Ложный отрицательный результат УЗИ возможен при полностью заполненном или сокращенном желчном пузыре, а также спутан наличием газа при частично сокращенной двенадцатиперстной кишке, холецистите, фарфоровом желчном пузыре, скрытая портальная вена, и расположенный вне пузыря фригийский колпачок. В трудных для диагностики случаях информативным является **повторное УЗИ**.

Ложный положительный результат УЗИ возможен при наличии полипов.

Рентгеновское исследование является обязательным для всех пациентов с впервые выявленными конкрементами, а также больных с билиарными болями и отсутствием патологии на УЗИ. Рентгенограммы редко выявляют конкременты, поскольку лишь около 10% из них содержат достаточное для визуализации количество кальция. Чувствительность компьютерной томографии (КТ) выше и состав-

Таблица 3. Дифференциальный диагноз при ЖКБ

Дифференциальный диагноз симптомов правого верхнего квадранта живота	
Эзофагеальная боль в груди	Синдром раздраженного кишечника
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Ишемическая болезнь сердца
Язвенная болезнь	Пиелонефрит
Функциональная диспепсия	Мочекаменная болезнь
Гепатиты различного генеза	Острый холецистит
Дисфункция желчного пузыря	Холедохолитиаз
Дисфункция сфинктера Одди	Острый панкреатит
Хронический панкреатит	Острый холангит

Таблица 4. Обоснование обследований при дифференциальном диагнозе ЖКБ

Лабораторные исследования	Инструментальные исследования
Аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтрансфераза, билирубин	Гастроскопия
Для исключения гепатитов различного генеза, билиарной обструкции, острого холецистита	Для исключения язвенной болезни и патологии двенадцатиперстной кишки
Липаза, амилаза	Эндоскопическое УЗИ
Для исключения острого панкреатита	Для исключения хронического панкреатита
Общий анализ крови	Эндоскопическая ретроградная ХПГ или магнитно-резонансная ХПГ
Для исключения острой патологии, в том числе острого холецистита и острого холангита	Для исключения дисфункции сфинктера Одди, холангитов и холедохолитиаза
Анализ мочи	Манометрия пищевода
Для исключения инфекции мочевыводящих путей и мочекаменной болезни	Для исключения эзофагеальных причин болей, в том числе эзофагоспазма

ляет 55–80%, но может «пропускать» изоденсные желчи конкременты [12].

Эндоскопическое УЗИ позволяет визуализировать конкременты, исключая влияние газа, мягких тканей или тканей печени. Этот метод более чувствителен к обнаружению камней по сравнению с трансабдоминальным УЗИ, особенно в сложных для визуализации участках. Так, эндоскопическое УЗИ обнаруживает холелитиаз с чувствительностью 96% и специфичностью 86%.

Забор и микроскопия желчи выявляет микрокристаллы холестерина или аморфные билирубинаты как непрямым доказательством наличия микролитиаза в желчи, однако процедура может занимать до 45 мин, доступна не во всех учреждениях. Она не стандартизована, результат способен различаться в разных порциях желчи и зависит от техники ее забора. Кроме этого, пузырная желчь и печеночная желчь, отделяемые из протока в разные периоды, различны по составу. Печеночная желчь в значительной степени менее концентрированная и менее пригодна для обнаружения микролитиаза.

Оральная холецистография может использоваться для диагностики ЖКБ и оценки функции желчного пузыря против нестандартизованных и сложных в интерпретации «нагрузочных тестов» (желчегонный завтрак, проба со сметаной, творогом или яичными желтками) [13].

Дифференциальный диагноз

При ЖКБ пациенты сообщают о множестве симптомов, которые могут быть связаны или не связаны с конкрементами. ЖКБ составляет часть дифференциального диагноза у пациента с симптомами в верхнем правом квадранте живота (табл. 3, 4).

Конкременты часто интерпретируются как причина появления симптомов диспепсии у пациентов с ЖКБ. Необходимо помнить, что многие из диагнозов, такие как синдром раздраженного кишечника, весьма часто встре-

Таблица 5. Группы риска развития рака желчного пузыря

Группы риска развития рака желчного пузыря – абсолютные показания к холецистэктомии
Аномальный дренаж панкреатического протока
Аденомы желчного пузыря
Фарфоровый желчный пузырь
Большой размер конкрементов – более 3 см

чаются в популяции и могут сосуществовать у больного, но не быть связаны с ЖКБ [14].

Тактика лечения

Общий подход к лечению зависит от наличия симптоматики, результатов визуализации и рисков развития осложнений. Подход к пациентам с микролитиазом или билиарным сладжем аналогичен подходу к терапии конкрементов желчного пузыря. У большинства пациентов без явной клинической симптоматики тактика выжидательная или консервативная терапия. В то же время при наличии симптоматики целями лечения являются контроль болевого синдрома и холецистэктомия.

Конкременты с типичной симптоматикой требуют коррекции болевого синдрома и профилактики осложнений. При острой желчной колике лечение сфокусировано на болевом синдроме, что достигается нестероидными противовоспалительными препаратами и спазмолитиками, а при длительных атаках также внутривенной гидратацией. Среди нестероидных противовоспалительных препаратов для пациентов отделения интенсивной терапии предпочтение отдается кеторолаку 30–60 мг внутримышечно или внутривенно. Облегчение симптомов наступает обычно в течение 10–30 мин после введения. Пациентам назначает-

Таблица 6. Отбор пациентов для перорального литолиза
Отбор пациентов для терапии УДХК
Небольшой размер конкрементов (менее 1 см) по УЗИ
Умеренная интенсивность симптомов неосложненной ЖКБ
Проходимость пузырного протока
Способность слизистой пузыря к концентрации желчных кислот (толщина стенки)
Минимальная кальцификация и высокое содержание холестерина в конкрементах на КТ (менее 80 ед. по Хаусфилд) или УЗИ + рентген (рентген-негативные)

ся ибупрофен 400 мг перорально для купирования последующих приступов болей. Амбулаторных больных инструктируют о тактике действий и необходимости обращения в отделение интенсивной терапии при отсутствии облегчения болей в течение 4 ч. Спазмолитическая терапия также показана пациентам с симптоматической ЖКБ для коррекции моторных нарушений со стороны желчного пузыря и протоков. Примерно у 1/3 больных с первым эпизодом желчной колики повторный эпизод не развивается в течение 2 лет [15].

Для пациентов с изолированной желчной коликой, или желающих избежать хирургического лечения, или ожидающих лечения, или проходящих пероральный литолиз необходимо формирование ответственного понимания риска развития осложнений.

Холецистэктомия, по данным анализа 23 исследований, эффективна в купировании симптомов желчной колики у 92% пациентов. По результатам исследований облегчение болевого синдрома в верхнем правом квадранте живота после холецистэктомии наступает у 59% пациентов. Серьезные осложнения, такие как кровотечение, формирование абсцесса, выделение желчи, билиарные повреждения и повреждения кишечника, развиваются в 2,6% случаев. Кроме этого, удаление желчного пузыря прерывает физиологическую последовательность пищеварения, у 5–12% пациентов развивается хроническая диарея или постхолецистэктомический синдром. По данным ряда исследований, после холецистэктомии за счет повышения концентраций токсичных желчных кислот в просвете кишки повышается риск развития рака правой половины толстой кишки, рака пищевода и рака тонкого кишечника (табл. 5). В случаях, когда хирургическое лечение ЖКБ невозможно вследствие разных причин (например, коморбидность или отказ пациента), вариантом лечения является пероральный литолиз [16–20].

Конкременты с атипичной симптоматикой требуют эмпирической терапии урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в течение 3 мес. При наличии улучшения на фоне терапии принимается решение о дальнейшем продолжении лечения или проведении холецистэктомии. При отсутствии эффекта делается вывод об отсутствии связи симптомов с конкрементами, пациент переводится в категорию больных с конкрементами без симптоматики, и продолжается поиск причины появления симптомов.

Конкременты без симптоматики либо не требуют лечения, и тогда ожидается плановая холецистэктомия, либо начинается пероральный литолиз, в зависимости от потенциала растворения, состава и размера конкрементов, риска развития осложнений. Данные рекомендации основываются на частоте прогрессирования бессимптомного камненосительства к симптоматическому. Кроме этого, начальные проявления обычно не носят тяжелый характер, могут ожидать холецистэктомию или пероральный литолиз.

Медикаментозная терапия – пероральный литолиз

Медикаментозная терапия является доказанным способом лечения бессимптомной ЖКБ, вариантом терапии

симптоматической ЖКБ. Основным методом нехирургического лечения является пероральный прием препаратов УДХК. Однако крайне важен подбор кандидатов для терапии. У правильно отобранных пациентов высокоэффективна монотерапия УДХК для лечения умеренных симптомов ЖКБ. Данный подход эффективен у пациентов с некальцифицированными конкрементами при функционирующем желчном пузыре. Лечение может продолжаться до 6 мес или дольше при положительной ультразвуковой динамике. Вероятность успешной терапии составляет от 40 до 90% в зависимости от приверженности пациента лечению, характеристики конкрементов и функции желчного пузыря [21–23].

Желчные кислоты, назначаемые перорально, всасываются в кишке, затем секретируются печенью в желчь, концентрируются в желчном пузыре, изменяя концентрации холестерина в желчи и замещая часть желчных кислот, уменьшая их насыщение и приводя к растворению конкрементов. Это медленный процесс, который зависит от уровня холестерина, функционирования желчного пузыря и, что немаловажно, качества лекарственного препарата [24].

Успех перорального литолиза также зависит от размера конкрементов и их состава (табл. 6). Большинство конкрементов – 75% является холестериновыми и поддаются литолизу, 20% конкрементов (черные пигменты) считаются результатом гемолиза, представляют собой билирубинат кальция и нерастворимы. Оставшиеся 5% конкрементов (коричневые пигменты) ассоциированы с бактериальной инфекцией, паразитарными инвазиями билиарной системы или медицинскими манипуляциями [25].

Мелкие богатые холестерином конкременты без свидетельств наличия кальция и с низкой концентрацией солей билирубина являются отличными кандидатами для терапии УДХК. Множественные мелкие конкременты растворяются быстрее, чем единичные конкременты большого размера, вследствие большей площади их поверхности.

Существенными условиями нормальной функции желчного пузыря являются способность его к сокращению и расслаблению (обеспечивает обновление пузырной желчи и поступление печеночной желчи с препаратом в пузырь) и физиологическое состояние слизистой желчного пузыря (обеспечивает абсорбцию воды для концентрации желчи).

Основным препаратом для перорального литолиза является УДХК, которая снижает секрецию холестерина в желчь, повышает концентрацию желчных кислот в желчи и как результат – снижает индекс насыщения желчи холестерином. Кроме этого, в исследованиях показано, что УДХК ингибирует желчную секрецию холестерина, снижает кишечную абсорбцию холестерина, усиливает поток печеночной желчи (в противовес пузырной), улучшает опорожнение желчного пузыря, его мышечную сократимость, уменьшает воспаление стенки [26].

Первичными целями терапии УДХК при ЖКБ являются полное растворение конкрементов желчного пузыря, уменьшение интенсивности симптомов и риска осложнений. В то время как формирование камней занимает продолжительное время, а желчная колика развивается достаточно быстро, терапия УДХК в течение нескольких недель приводит к исчезновению симптоматики у пациентов. Причины такого ответа на терапию до конца неясны, хотя известно, что желчные кислоты усиливают секрецию воды в желчь и уменьшают вязкость желчи [27, 28].

УДХК назначается в дозировке 10–14 мг/кг в сутки в один прием перед сном, что совпадает с основной секрецией печеночной желчи ночью. Это снижает секрецию насыщенных желчных кислот и увеличивает частоту растворения конкрементов. Пациенты, принимающие терапию УДХК, имеют положительную динамику уменьшения размера конкрементов на 1–2 мм в месяц. Результаты терапии

коррелируют с размером и составом конкрементов и зависят от правильности отбора больных. Результаты всех исследований показывают преимущество длительного приема УДХК, что улучшает клиническую картину и уменьшает необходимость в холецистэктомии.

Потенциал рецидива ЖКБ

С момента освобождения желчного пузыря от конкрементов и отсутствия коррекции этиологических метаболических нарушений теоретически можно ожидать рецидив у всех пациентов. Однако у многих больных дисбаланс или нарушение, приведшее к образованию конкрементов изначально, более не имеет места, по этой причине у них не возникает рецидив заболевания. Тем не менее около 15% пациентов после успешного литолиза имеют рецидив конкрементов в течение одного года и около 45% рецидивируют за 5 лет. В любом случае рецидивы обычно носят бессимптомный характер и имеют естественное течение, характерное для бессимптомных конкрементов. В случае терапии УДХК риск рецидива больше у пациентов с множественными конкрементами и больших с длительным периодом терапии до момента полного литолиза.

Аспекты качества, эффективности и фармакоэкономики УДХК

Препараты УДХК отличаются по параметрам фармацевтической, био-, терапевтической эквивалентности, безопасности, затратной эффективности.

Согласно данным различных исследований, проведенных с использованием одинаковых дозировок препаратов УДХК разных производителей, у больных существенно отличалась концентрация УДХК в пузырной желчи. Подобные данные представляются сомнительными в отношении достоверности исследований, поскольку генерические препараты показали значительное превосходство над оригинальным препаратом. Достоверность оценки содержания УДХК в пузырной желчи в данном исследовании также сомнительна, поскольку степень выделения УДХК в желчь зависит от множества факторов (состояние слизистой пузыря, наличие патологии кишечника и пр.), которые не были оценены в достаточной степени авторами работы. Кроме этого, состав пузырной и печеночной желчи различен. Фармакоэкономическое сравнение препаратов УДХК, приведенное исследователями, является очевидно некорректным, так как невозможно в этом контексте сравнивать затраты на лечение препаратами со стоимостью, фиксированной в государственном реестре цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства [29].

При выборе средства для проведения лечения необходимо анализировать представленное в аптеках разнообразие препаратов, их ценовой диапазон, понимать особенности производства препаратов в разных компаниях, дифференцировать истинных производителей, следить за результатами клинических исследований аналогичных препаратов и опираться на собственный опыт лечения.

Дешевые аналоги препаратов УДХК производятся из субстанций с неподтвержденным качеством, не прошедших процедуры эквивалентности. Многие подобные препараты могут закупаться по заниженной стоимости из-за окончания срока годности субстанции. Применение такого рода препаратов может сопровождаться в лучшем случае неэффективностью лечения и развитием побочных и нежелательных реакций [30].

Клинический пример

Пациент М. 37 лет обратился с жалобами на тяжесть в животе, периодические дискомфортные и болевые ощущения в правом подреберье, тянущие, ноющие, изредка колющие, легкой и умеренной интенсивности, возникаю-

щие через 1–2 ч после приема пищи или после погрешности в диете, нарастающие до определенной интенсивности.

Считает себя больным в течение 2 лет, когда появились симптомы и была диагностирована ЖКБ. Текущее ухудшение в течение 1 мес связывает с погрешностью в питании и усилением стресса дома. Первые дни ухудшения сопровождалось умеренным болевым синдромом, температура не повышалась, тошноты и рвоты не было, цвет кала не менялся.

Ранее проводил обследования по назначению врачей. Результаты УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени (по типу стеатоза), конкремент желчного пузыря 3 мм с акустической тенью. Общий, биохимический анализ крови, холестерин – без патологии. Копрограмма – без патологии, скрытой крови в кале нет. Принимает антигипертензивную терапию биспрололом 10 мг (3 года), периодически ибупрофеном 200 мг при головных болях (1–2 раза в месяц). Ранее наблюдался у гастроэнтеролога по месту жительства с диагнозом: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, дискинезия желчевыводящих путей – вне обострения. Принимал терапию спазмолитиками (мебеверин, тримебутин) – временное улучшение симптоматики.

Рентгенографию или КТ желчного пузыря не проводил. Принимал терапию Урсофальком 750 мг/сут однократно вечером в течение 6 мес без положительной динамики по УЗИ.

При осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы не изменены, лимфатические узлы не увеличены, температура тела – 36,6°C. Живот незначительно увеличен в размере за счет избыточной массы тела (индекс массы тела – 24), при пальпации безболезненный, локальный дискомфорт при пальпации правого подреберья в проекции желчного пузыря. Толстый кишечник при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптомов раздражения брюшины нет.

Исходя из жалоб, особенностей анамнеза и текущего ухудшения самочувствия, а также данных осмотра живота пациенту назначено уточняющее обследование.

К80.2 ЖКБ неуточненная. Дифференцировать с обострением хронического холецистита, обострением хронического панкреатита.

Обследование: общий анализ крови, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, γ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин – для исключения холецистита; рентген брюшной полости – для дифдиагноза контрастных конкрементов; УЗИ брюшной полости – для контроля ранее выявленной ЖКБ; липаза, амилаза, панкреатическая эластаза – для дифдиагноза хронического панкреатита.

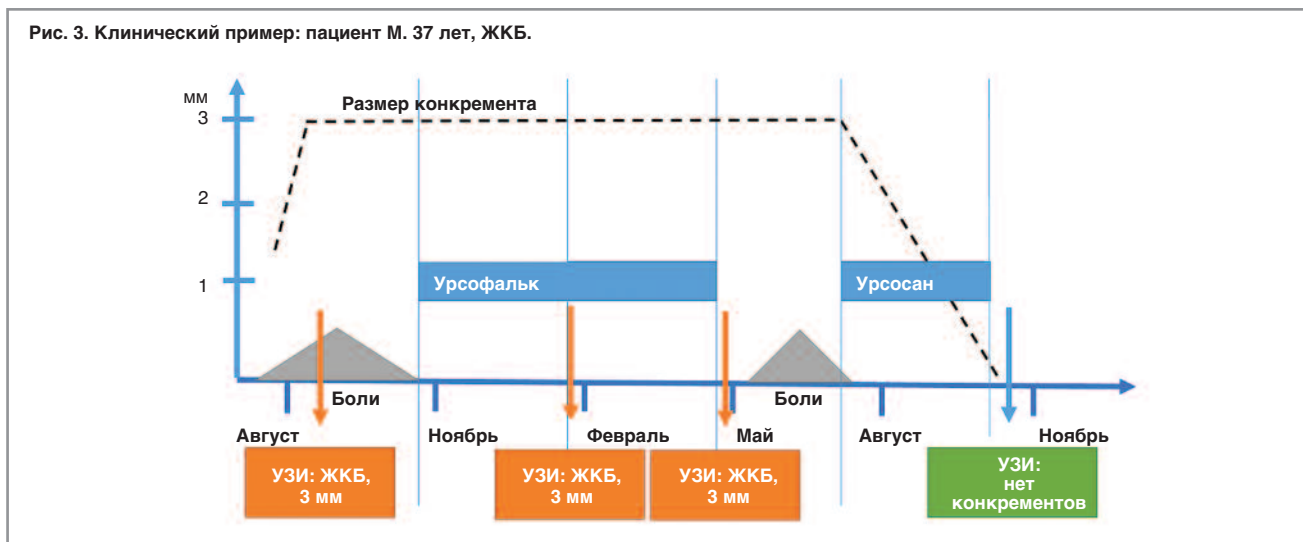
В полученных результатах анализов значимых отклонений выявлено не было. Панкреатическая эластаза в достаточном количестве (более 500 ед.). Рентгеновское исследование контрастных конкрементов не обнаружило.

На основании полученных результатов УЗИ и рентгеновского исследования, отсутствия отклонений анализов и наличия положительной динамики на спазмолитиках уточнен диагноз.

К80.2 ЖКБ, II стадия, холестериновые конкременты, латентное течение.

Препаратами выбора для лечения болевого синдрома и нарушений моторики желчного пузыря и протоков могли стать дротаверин, мебеверин и гимекромон. Мебеверин традиционно используется для лечения патологии желчевыводящих путей за счет селективного действия. Дротаверин не обладает необходимой селективностью, а гимекромон в большей степени оказывает влияние на сфинктер Одди и способствует усилению желчевыделения. Пациенту был назначен мебеверин 200 мг 3 раза в день до еды за 30 мин 4 нед.

Рис. 3. Клинический пример: пациент М. 37 лет, ЖКБ.



После подтверждения отсутствия рентген-контрастных конкрементов с учетом отсутствия динамики на Урсофальке пациенту рекомендован препарат Урсосан (750 мг 1 раз вечером на ночь 12 нед) с целью пероральной литолитической терапии.

На фоне приема препарата самочувствие постепенно улучшалось, и к окончанию 2-й недели лечения пациента ничего не беспокоило. Было назначено повторное УЗИ после окончания 12 нед для контроля терапии. По результатам УЗИ признаков конкрементов не обнаружено. Пациенту рекомендованы повторный курс препаратов мебеверин и Урсосан через 1 мес для профилактики рецидива конкрементов, соблюдение диеты №5. При динамическом наблюдении в дальнейшем в течение 2 лет симптомы не рецидивировали (рис. 3).

Выводы

При выборе клинической тактики ведения пациентов с ЖКБ необходимо строгое выполнение диагностического минимума, что обеспечивает правильный отбор больных для перорального литолиза и успех терапии.

Пероральный литолиз препаратами УДХК является доказанно эффективным первым выбором для бессимптомной ЖКБ, а также для пациентов, которым по разным причинам невозможно или отсрочено проведение холецистэктомии.

Важным для успешного проведения перорального литолиза препаратами УДХК является аспект качества препарата, что обеспечивает эффективность терапии, сокращение сроков и стоимости лечения. Препаратом выбора может являться Урсосан, производимый из высококачественной субстанции по европейским, международным и отечественным стандартам Good Manufacturing Practice.

Литература/References

1. Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA et al. Symptomatic and silent gall stones in the community. *Gut* 1991; 32: 316.
2. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999; 117: 632.
3. Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P et al. Risk factors for the development of gallstone recurrence following medical dissolution. The British-Italian Gallstone Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 695.
4. Warttig S, Ward S, Rogers G, Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 349: g6241.
5. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med* 1990; 89: 29.
6. Portincasa P, van de Meeberg P, van Erpecum KJ et al. An update on the pathogenesis and treatment of cholesterol gallstones. *Scand J Gastroenterol (Suppl.)* 1997; 223: 60.

7. Zakko SF, Guttermuth MC, Jamali H et al. A population study of gallstone composition, symptoms, and outcomes after cholecystectomy (abstract). *Gastroenterology* 1999; 116: A43.
8. Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 70.
9. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*, Blackwell Science, Oxford, 2002.
10. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med* 1999; 130: 301.
11. Festi D, Reggiani ML, Attili AF et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 719.
12. Caroli A, Del Favero G, Di Mario F et al. Computed tomography in predicting gall stone solubility: a prospective trial. *Gut* 1992; 33: 698.
13. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2573.
14. Johnson CD. ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: Gall bladder. *BMJ* 2001; 323: 1170.
15. Colli A, Conte D, Valle SD et al. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1370.
16. Berger MY, Olde Hartman TC, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they disappear after cholecystectomy? *Surg Endosc* 2003; 17: 1723.
17. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983; 250: 2323.
18. Festi D, Reggiani ML, Attili AF et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 719.
19. Soper NJ, Stockmann PT, Dunnegan DL, Ashley SW. Laparoscopic cholecystectomy. The new "gold standard"? *Arch Surg* 1992; 127: 917.
20. Shao T, Yang YX. Cholecystectomy and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1813.
21. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology* 1999; 30: 6.
22. Tint GS, Salen G, Colalillo A et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. *Ann Intern Med* 1982; 97: 351.
23. Rubin RA, Kowalski TE, Khandelwal M, Malet PF. Ursodiol for hepatobiliary disorders. *Ann Intern Med* 1994; 121: 207.
24. Fromm H, Malavolti M. Bile acid dissolution therapy of gallbladder stones. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; 6: 689.
25. Trotman BW, Soloway RD. Pigment vs cholesterol cholelithiasis: clinical and epidemiological aspects. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 735.
26. Guarino MP, Cong P, Cicala M et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut* 2007; 56: 815.
27. Guarino MP, Cocco S, Altomare A et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5029.
28. Di Ciaula A, Wang DQ, Wang HH et al. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 245.
29. Сарвилина И.В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью 1 стадии. *Лечащий врач*. 2015; 2. / Sarvilina I.V. Sravnitel'nyi kliniko-ekonomicheskii analiz primeneniia preparatov ursodezoksikholevoi kisloty u patientsov s zhelchnokamennoi bolezniu 1 stadii. *Lechashchii vrach*. 2015; 2. [in Russian]
30. Вялов С.С., Степченко А.А., Дронова Т.А., Винницкая Е.В. Выбор препарата для лекарственной терапии с учетом особенностей субстанции. *Арх. внутренней медицины*. 2012; 4 (6): 34–8. / Vyalov S.S., Stepchenko A.A., Dronova T.A., Vinnitskaia E.V. Vybor preparata dlia lekarstvennoi terapii s uchetom osobennostei substantsii. *Arkh. vnutrennei meditsiny*. 2012; 4 (6): 34–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Вялов Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. общей практики ФГАОУ ВО РУДН, ФГБОУ ВО «МГТУ им. Н.Э.Баумана», врач-гастроэнтеролог, гепатолог GMS clinic & hospitals. E-mail: svialov@mail.ru

