
Лекции и обзоры

- С. И. Эрдес, А. Р. Полищук*
Оптимизация диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной
болезни у детей 4

Гепатология

- Т. Ю. Данзанова, Г. Т. Симонова, П. И. Лепэдату*
Современное состояние проблемы диагностики гепатоцеллюлярного рака 12
- С. Н. Бацких*
Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов
или новая парадигма лечения? 23
- О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин*
Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни
печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного
исследования-наблюдения DIREG L 01903) 32
- П. В. Селиверстов, В. Г. Радченко*
Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени 39

Новости колопроктологии

- Ю. А. Шельгин, С. В. Чернышов, Л. П. Орлова, Е. Г. Рыбаков*
Возможности трансанальной эндоскопической хирургии
при раннем раке прямой кишки 45
- Е. А. Конович, И. Л. Халиф, М. В. Шапина, К. Е. Широких*
Цитокины сыворотки крови у больных язвенным колитом с различной
клинической активностью 51

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

- И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый, Д. Т. Дичева*
Синдром Золлингера–Эллисона: современные аспекты диагностики
и лечения 57

Клинические рекомендации

- В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. В. Охлобыстин, Ю. А. Кучерявый, А. С. Трухманов,
А. А. Шептулин, О. С. Шифрин, Т. Л. Лапина, М. Ф. Осипенко, В. И. Симаненков,
И. Б. Хлынов, С. А. Алексеенко, О. П. Алексеева, М. В. Чикунова*
Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике
и лечению хронического панкреатита 70

Обмен опытом

- Ю. В. Евсютина, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин*
Семейный случай ахалазии кардии
(Описание собственного наблюдения и обзор литературы) 98

The lectures and reviews

- S. I. Erdes, A. R. Polishchuk*
Improvement of gastroesophageal reflux disease
diagnostics in pediatrics 4

Hepatology

- T. Yu. Danzanova, G. T. Sinyukova, P. I. Lepedatu*
Diagnostics of hepatocellular cancer: state-of-the-art 12
- S. N. Batskikh*
Interferon-free therapy of chronic hepatitis C: replacement of medications
or new treatment paradigm? 23
- O. M. Drapkina, V. T. Ivashkin*
Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia
(Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903) 32
- P. V. Seliverstov, V. G. Radchenko*
Improvement of non-alcoholic fatty liver disease treatment 39

News of coloproctology

- Yu. A. Shelygin, S. V. Chernyshov, L. P. Orlova, E. G. Rybakov*
Potentials of transanal endoscopic surgery at early rectal cancer 45
- Ye. A. Konovich, I. L. Khalif, M. V. Shapina, K. E. Shirokikh*
Serum cytokines in ulcerative colitis of various clinical activity 51

National college of gastroenterologists, hepatologists

- I. V. Maev, D. N. Andreev, Yu. A. Kucheryavyy, D. T. Dicheva*
Zollinger–Ellison syndrome: modern aspects of diagnostics
and treatment 57

Guidelines

- V. T. Ivashkin, I. V. Maev, A. V. Okhlobystin, Yu. A. Kucheryavyy, A. S. Trukhmanov,
A. A. Sheptulin, O. S. Shifrin, T. L. Lapina, M. F. Osipenko, V. I. Simanenko, I. B. Khlynov,
S. A. Alekseyenko, O. P. Alekseyeva, M. V. Chikunova*
Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics
and treatment of a chronic pancreatitis 70

Exchange of experience

- Yu. V. Yevsyutina, A. S. Trukhmanov, V. T. Ivashkin*
Family case of cardiac achalasia (Case presentation and review of the literature) 98

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Издатель:
ООО «ДжиЭйчСи»

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

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

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

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

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

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя
Ответственность за достовер-
ность рекламной информации
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

**Состав редакционной коллегии
и редакционного совета журнала**

Главный редактор
В.Т. Ивашкин

Editor-in-chief
V.T. Ivashkin

Исполнительный директор проекта
Г.Г. Пискунов

Production Manager
G.G. Piskunov

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

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

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

Editorial board
Ye.K. Baranskaya
A.O. Buyeverov
S.A. Bulgakov
P.S. Vetshev
O.M. Drapkina
A.V. Kalinin
(deputy editor-in-chief)
A.V. Kononov
Z.A. Lemeshko
A.F. Loginov
I.V. Maev
M.V. Mayevskaya
(deputy editor-in-chief)
I.G. Nikitin
A.V. Okhlobystin
Ch.S. Pavlov
Yu.M. Pantsyrev
E.A. Poluektova
S.I. Rapoport
A.P. Seryakov
Yu.V. Tel'nykh
A.S. Trukhmanov
(deputy editor-in-chief)
P.V. Tzar'kov
S.A. Chernyakevich
A.A. Sheptulin
(deputy editor-in-chief)
O.S. Shifrin

Редакционный совет

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

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

Editorial council

S.A. Alexeyenko
O.Ya. Babak
E.I. Byeloborodova
E.G. Grigoryan
A.R. Zlatkina
G.F. Korot'ko
S.A. Kurilovich
V.A. Maximov
S.N. Mammaev
Yu.Kh. Marakhovskiy
G.A. Minasyan
O.N. Minushkin
I.A. Morozov
Yu.G. Mukhina
A.I. Pal'tsev
L.K. Parkhomenko
V.D. Pasyechnikov
S.D. Podymova
G.V. Rimarchuk
V.I. Simonenkov
A.V. Tkachev
Ye.D. Fedorov
I.L. Khalif
G.V. Tsodikov
A.V. Shaposhnikov

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

Оптимизация диагностики гастрозофагеальной рефлюксной болезни у детей

С. И. Эрдес, А. Р. Полищук

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Improvement of gastroesophageal reflux disease diagnostics in pediatrics

S. I. Erdes, A. R. Polishchuk

State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Представить данные зарубежных клинических исследований, посвященных оптимизации диагностики *гастрозофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) у детей.

Основные положения. ГЭРБ — частая проблема в педиатрии, ее проявления иногда трудно диагностировать. В основном *гастрозофагеальный рефлюкс* (ГЭР) является физиологическим и встречается у каждого ребенка, особенно после еды. Многие эпизоды рефлюксов протекают бессимптомно, однако у некоторых детей ГЭР связан с различными серьезными симптомами и деструкцией слизистой оболочки пищевода, так как защитные механизмы в детском возрасте еще недостаточно развиты. Поэтому необходимы дополнительные исследования, чтобы дифференцировать пищеводные и внепищеводные проявления ГЭРБ. Одним из современных методов является многоканальная внутрипросветная импеданс-pH-метрия. Это очень чувствительный метод, позволяющий обнаружить не кислые, слабокислые рефлюксы, высоту распространения рефлюкса.

The aim of review. To present data of the foreign clinical studies devoted to optimization of diagnostics of *gastroesophageal reflux disease* (GERD) in children.

Key points. GERD is a frequent issue in pediatrics, its manifestations are difficult to reveal sometimes. In most of the cases *gastroesophageal reflux* (GER) is physiological, especially postprandially and can be detected in every child. Many episodes of refluxes proceed asymptotically, however in some children GER is related to various serious symptoms and damage of esophageal mucosa because protective mechanisms are insufficiently developed in the young age. Therefore additional investigations are required to differentiate esophageal and extraesophageal manifestations of GERD. Multichannel intraluminal impedance — pH-metry is one of the modern diagnostic methods. It is very sensitive, allowing to reveal non-acidic, weakly acidic refluxes, as well as the height of refluxate spread.

Conclusion. Multichannel intraluminal impedance measurement in comparison with intraesophageal pH-metry has wider diagnostic potentials as allows to

Эрдес Светлана Ильинична — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: erdes@mma.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Erdes Svetlana I — MD, PhD, professor, head of the chair of pediatric propedeutics, pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: erdes@mma.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8

Полищук Альбина Ринатовна — аспирант кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: ar.polischuk@gmail.com; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Polischuk Albina R — post-graduate student of chair of pediatric propedeutics, pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: ar.polischuk@gmail.com; 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8

Заключение. Многоканальная внутрипросветная импедансометрия по сравнению с внутрипищеводной рН-метрией имеет более широкие диагностические возможности, поскольку позволяет определять эпизоды кислого, некислого и щелочного рефлюксов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, рН-импедансометрия пищевода, диагностика.

determine episodes of acidic, non-acidic and alkaline refluxes.

Key words: gastroesophageal reflux disease, children, pH-impedance measurement of the esophagus, diagnostics.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросами (рефлюксом) в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, возникающими вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной зоны, которые проявляются симптомами, беспокоящими больного, и/или развитием осложнений [1].

На сегодняшний день ведущими мировыми экспертами Европы и США в области детской гастроэнтерологии разработаны основные положения, касающиеся определения, особенностей клинического течения, диагностики и лечения ГЭРБ у детей. Ранее, в 2001 г., были опубликованы Рекомендации Североамериканского общества детских гастроэнтерологов и нутрициологов по обследованию и лечению *гастроэзофагеального рефлюкса* (ГЭР) у младенцев и детей [2].

В 2009 г. публикуются Согласительные рекомендации Североамериканского (NASPGHAN) и Европейского (ESPGHAN) обществ детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов и Глобальный, основанный на доказательствах, Консенсус по определению рефлюкс-ассоциированных заболеваний у детей [3, 4]. В настоящем Консенсусе подчеркнуто, что диагноз ГЭРБ правомочен у ребенка в случае, если рефлюкс желудочного содержимого является причиной тревожащих пациента симптомов и/или осложнений. В целом, предлагаемая структура определения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей весьма подобна таковой во взрослой терапевтической практике с выделением так называемых пищеводных и внепищеводных проявлений. Последние рассматриваются в соответствии с доказательной базой как имеющие определенную или лишь возможную связь. Безусловно, заслуживает внимания блок пищеводных проявлений, характерных для младенцев и детей младшей возрастной группы. К имеющим значение клиническим проявлениям для таких детей относят частую регургитацию, отказ от пищи/анорексию, необъяснимый плач, кашель/стридор, расстройства сна, боли в животе.

Представляет интерес рассмотрение некоторых возрастных особенностей ГЭРБ у детей с позиций

их значимости и уровня доказательности. В частности, отмечается, что срыгивание (регургитация) — симптом, характерный для рефлюксной болезни, но он не является ни обязательным, ни достаточным для диагноза ГЭРБ. Следует сказать о том, что, согласно положениям Глобального консенсуса, связь между ГЭР (т. е. рефлюксом) и патологическим апноэ и/или брадикардией не установлена (у недоношенных детей). Рефлюкс вызывает физиологические апноэ, но лишь в очень редких случаях является причиной патологических эпизодов апноэ. С практической точки зрения важно подчеркнуть, что если патологические эпизоды апноэ вызваны рефлюксом, ребенок чаще просыпается, а вероятность того, что апноэ носит обструктивный характер, выше. Указывается также, что ГЭРБ может быть обусловлена расстройствами сна у детей любого возраста.

Естественно, обращается внимание, что изжога характерна для детей старшего возраста и определяется как ощущение жжения за грудиной. У детей более старшего возраста ГЭР является самой частой причиной изжоги. Однако изжога может быть вызвана множеством не связанных с рефлюксом причин (у детей старшей возрастной группы). И наконец, последнее: авторы сочли важным отметить, что боли в эпигастральной области могут быть основным симптомом ГЭРБ у детей старшего возраста.

Давая характеристику **этапов диагностического процесса** ГЭРБ у детей и оценивая значимость анамнеза и физикального обследования, эксперты констатировали, что «у младенцев нет симптомов, которые позволили бы распознать «определенную» ГЭРБ или предопределить эффективность терапии ...». В то же время «... у детей более старшего возраста или подростков данных анамнеза и физикального обследования нередко бывает достаточно для постановки диагноза и назначения стартовой терапии ...» [3].

Исследование *внутрипищеводного рН* характеризуется как надежный метод определения времени экспозиции кислоты в пищеводе, при этом установлена положительная корреляционная связь тяжести патологического кислого рефлюкса с тяжестью симптомов и наличием осложнений.

Таблица 1

Диагностические возможности рН- и МП- рН-метрии

Возможности определения	рН-метрия	МП- рН-метрия
Кислый ГЭР	Да	Да
Слабокислый ГЭР ($4 \leq \text{pH} \leq 7$)	Нет	Да
Сверхрефлюкс	Нет	Да
Газовый рефлюкс	Нет	Да
Высота рефлюкса	1-го или 2-го уровня	6 уровней
Химический клиренс	Да	Да
Клиренс болюса	Нет	Да
Постпрандиальный ГЭР	Нет	Да

Указывается, что данный метод приемлем для оценки эффективности антисекреторной терапии [3].

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и биопсия. Визуализируемые с помощью эндоскопии изменения слизистой оболочки дистальных отделов пищевода являются наиболее частыми признаками рефлюкс-эзофагита. Гистологические признаки, такие как эозинофилия, базальная гиперплазия, расширение межклеточных пространств, выявляемые изолированно или в сочетании, не показали достаточной диагностической чувствительности или специфичности. Авторы констатируют, что отсутствие гистологических изменений не исключает наличия рефлюксной болезни [3].

Рентгеноконтрастное исследование неприемлемо для диагностики ГЭРБ, но показано для распознавания пороков развития, стриктур, диафрагмальных грыж и т. д.

Радиоизотопная скинтиграфия может использоваться при хронических или рефрактерных респираторных симптомах для диагностики легочной аспирации или заброса желудочного содержимого. При этом не рекомендуется в качестве рутинного метода обследования у пациентов с другими характерными для рефлюксной болезни симптомами [3].

Среди других методов исследования указывается, что *наличие пепсина в лаважной жидкости* может служить индикатором рефлюкс-обусловленной аспирации. Отмечается также, что *манометрия пищевода* не является диагностическим тестом для выявления ГЭРБ, однако используется для идентификации моторных нарушений, которые могут проявляться симптоматикой ГЭРБ. *УЗИ пищевода и желудка* не рекомендуется в качестве рутинного метода обследования пациентов с ГЭРБ.

Обсуждается значение *эмпирической кислотосупрессивной терапии* как диагностического теста. Согласно имеющимся доказательствам, у детей старшего возраста и подростков с характерными для ГЭРБ симптомами эмпирическая терапия *ингибиторами протонной помпы (ИПП)*

приемлема в течение 4 нед. Вместе с тем улучшение после терапии не подтверждает диагноз ГЭРБ, так как симптоматика может уменьшаться спонтанно или быть обусловлена эффектом плацебо. При этом для младенцев нет доказательств значимости кислотосупрессивной терапии в качестве диагностического теста.

Многоканальная внутрипросветная импедансометрия по сравнению с внутрипищеводной рН-метрией имеет более широкие диагностические возможности, поскольку позволяет определять эпизоды кислого, некислого и щелочного рефлюксов.

Группой авторов во главе с J. Silney в Институте биомедицинских технологий Гельмгольца (Аахен, Германия) в начале 1990-х годов был разработан метод *внутриполостной импедансометрии* [5], который *в комбинации с рН-метрией* (МП-рН) позволяет диагностировать наличие кислых и некислых рефлюксов, высоту распространения рефлюкса у взрослых и детей начиная с грудного возраста. Этот метод признан наиболее точным и, кроме того, дающим возможность обнаружить чрезвычайно маленькие объемы болюса [6, 7].

Многоканальная импедансометрия пищевода с педиатрическими катетерами стала доступна с 2002 г. у детей всех возрастных групп [8].

Диагностические возможности рН- и МП-рН-метрии представлены в табл. 1 [9]. Указанный метод позволяет определять, помимо кислых, слабо- и не кислые рефлюксы, газовые и постпрандиальные рефлюксы. Важно также отметить, что МП-рН-метрия дает возможность выявлять заброс желудочного содержимого в среднюю и верхнюю треть пищевода (6 уровней), а также постпрандиальные рефлюксы.

Таким образом, с помощью МП-рН-метрии у младенцев можно диагностировать гастроэзофагеальные симптомы, которые являются причиной таких симптомов, как чрезмерная раздражительность и плач, отказ от еды, кашель, одышка, удушье и рвота. Перечисленные симптомы не обязательно служат причиной ГЭРБ [10]. Они могут быть связаны с пищевой аллергией, инфекциями,

в том числе функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта [11]. До использования импеданс-рН-метрии невозможно было установить причину этих симптомов.

По современным рекомендациям Североамериканского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN), необходимо использовать многоканальную импеданс-рН-метрию для исследования причин необъяснимого плача и/или раздражительности, апноэ и опасных для жизни состояний [3, 4].

Применение данного метода возможно во всех возрастных группах — от недоношенных младенцев до подростков. Техника проведения исследования не отличается от таковой у взрослых, но требует сотрудничества с родителями и опекунами. Существуют амбулаторные и стационарные системы, которые могут использоваться в педиатрической практике. Стационарные системы дают возможность контролировать одновременно следующие параметры — кислородную насыщенность, частоту сердечных сокращений и частоту дыхания, а также вести желудочную манометрию с высокой разрешающей способностью. Для пациентов более удобны портативные амбулаторные устройства, позволяющие лучше фиксировать рефлюкс в нормальных, привычных для больного, условиях.

Цель записи кашля в сочетании с желудочной манометрией, с импеданс-рН-метрией — улучшить анализ взаимосвязи симптомов. И кислый, и слабокислый рефлюкс может быть причиной кашля [12].

Существует множество катетеров различных конструкций. Для стандартных измерений должны использоваться катетеры адекватной длины, по крайней мере, с 6 импедансными измерительными каналами и одним дистальным (главным образом из сурьмы) датчиком рН. Диаметр катетеров многоканальной импеданс-рН-метрии 2,13 мм. В соответствии с возрастом и ростом применяют различные катетеры: младенческий (рост <75 см), педиатрический (рост >75 см и <150 см) и взрослый (рост >150 см). Расстояние между кольцами импеданс и местоположением датчика рН отличается среди различных катетеров (зависит от производителя и роста пациента). В младенческих катетерах кольца импеданс располагаются на расстоянии 1,5 см. В педиатрических и взрослых катетерах электроды находятся в 2 см друг от друга, а датчик рН — в центре дистального импеданс канала или к наиболее близкому к нему. Электроды из сурьмы являются самыми популярными в отличие от стеклянных или электродов ISFET из-за стоимости и легкости введения, хотя они менее точные [13].

Катетеры делятся также на одноразовые и многоразовые, которые стерилизуются и обрабатываются в соответствии с рекомендациями изготовителя. Не существует однозначных

рекомендаций относительно того, какой катетер использовать (наиболее часто применяются одноразовые). Катетеры с внутренним референсным электродом более удобны, потому что отдельный внешний электрод не требуется. Внутренний референсный электрод расположен в наконечнике катетера, который находится (в зависимости от типа электрода) на расстоянии 3–5 см от дистального датчика рН и может пересечь более низкий желудочный сфинктер, потенциально увеличивая таким образом число эпизодов ГЭР [14].

Перед установкой катетера необходимо провести калибровку прибора согласно инструкциям изготовителя с помощью стандартных буферных растворов. Для внешних референсных катетеров это должно быть сделано с внешним референсным электродом, закрепленным на ребенке, палец которого должен быть в жидкости калибровки вместе с электродом. Не делают это для катетеров с внутренними референсными электродами. Электроды рН, которые показывают нестабильные результаты калибровки, не используются.

Катетеры вводят трансназально, в педиатрической практике предпочтительно применять местную (интраназальную) анестезию. Электрод рН должен быть установлен на 2 позвонка выше диафрагмы. Чтобы оценить адекватное положение датчика, для младенцев была разработана формула Strobel ($0,252 \times \text{рост [см]} + 5$), однако нужно помнить, что с увеличением роста ребенка она становится неточной [15]. Поэтому правильное положение катетера подтверждается рентгеноскопией или рентгеном. Если пациент нуждается также в эндоскопии, то катетер может быть помещен при визуальном эндоскопическом осмотре. От правильной установки зонда зависит корректность интерпретации данных.

Для получения качественных результатов исследования важна правильная подготовка пациента. Установка катетера проводится натощак. За 8–12 ч до исследования больной не должен принимать пищу. Прием жидкостей запрещается за 3–4 ч до начала процедуры для уменьшения риска появления рвоты и аспирации, а также для предупреждения защелачивания желудочного содержимого. Предварительно врач должен выяснить имеющиеся у больного жалобы, принимаемые в настоящее время лекарственные препараты, наличие сопутствующих заболеваний и аллергических реакций. Соответствующие симптомы должны быть понятны, а при необходимости разъяснены пациенту прежде, чем начнется исследование. При возникновении каждого симптома ребенок должен нажать кнопку «событие» на устройстве записи.

Во время исследования рекомендуется вести письменный дневник симптомов, который включает время, указанное на приборе, что позволит ассоциировать записи симптома в дневнике и на

приборе. В дневнике должны быть зарегистрированы: время приема пищи (начало и конец), положение тела (лежа на животе или на спине), симптомы и другие значимые события (например, исправление положения катетера, разъединение кожного электрода).

Важно исключить из рациона кислое, газированные напитки, холодное и горячее, поскольку они изменяют реактивность электродов. Недавние данные показывают, что у ручной записи событий в дневнике или даже при использовании кнопки «событие» есть ограничения относительно точности регистрации времени того или иного симптома [16]. Так как доказана временная взаимосвязь между ГЭР и экстраэзофагеальными проявлениями, измерение, предоставляющее объективную информацию относительно этой взаимосвязи, особенно важно. Запись многоканальной импеданс-рН-метрии предоставляет эту информацию и особо интересна, поскольку позволяет фиксировать и не кислые ГЭР.

МП-рН-метрия дает возможность регистрировать рефлюкс во время и после приема пищи. Ограничение употребления лекарственных препаратов зависит от длительности их эффекта: антацидные препараты и холинолитики необходимо отменить не менее чем за 12 ч, ИПП — за 72 ч до начала исследования, H_2 -блокаторы — за 24 ч. При необходимости оценки эффективности антисекреторных препаратов их не отменяют и обязательно указывают время приема в течение исследуемого периода.

Спустя 24 ч извлекают катетер, осуществляют перенос информации с регистрирующего блока в базу данных персонального компьютера и анализируют результаты. Анализ проводится с помощью стандартных программ многоканальной внутрипросветной импеданс-рН-метрии. До настоящего времени ни один из методов автоматизированного анализа не является абсолютно приемлемым и адаптированным для детей, однако большинство пользователей многоканальной внутрипросветной импеданс-рН-метрии начинают с рассмотрения автоматизированного анализа и затем визуально проводят ревизию, добавление и/или удаление эпизодов рефлюкса.

Были опубликованы нормальные значения показателей для взрослых (табл. 2) [17–19]. Наиболее часто анализируемые и рассчитываемые параметры перечислены в табл. 3 [9]. На сегодняшний день определены критерии различных показателей. Жидкий рефлюкс идентифицируется в случае снижения импеданса на 50% от уровня базальной линии не менее чем в двух дистальных каналах. Время окончания эпизода рефлюкса устанавливается как момент, когда значение импеданса возвратилось, по крайней мере, к 50% начального значения. Газовый рефлюкс характеризуется увеличением сопротивления >3000 Ом

как минимум в двух соседних местах, с достижением уровня импеданса хотя бы в одном из каналов >7000 Ом. Смешанный рефлюкс представляет собой сочетание газового и жидкого, однако визуальный ручной анализ не всегда позволяет применить эти определения, которые были разработаны для автоматизированного анализа.

Автоматизированный анализ обладает высокой чувствительностью, но недостаточной специфичностью. Различия интерпретации результатов весьма велики, даже у опытных экспертов. Для клинической практики необходим автоматизированный валидизированный анализ, который обеспечит надежную интерпретацию и значительно уменьшит время, необходимое для анализа.

Прежде чем начать автоматизированный анализ, нужно сопоставить события, записанные в дневнике, с эпизодами рефлюксов и учитывать, что данные в дневнике могут быть неточными из-за временной задержки в нажатии кнопок и записи в дневнике. По общему соглашению в качестве временного интервала выбраны ± 2 мин до и после случая рефлюкса. Опыт показал, что автоматизированный анализ представляет трудности в определении рефлюкса во время еды, поэтому время употребления пищи часто не включают в анализ. Однако поскольку рефлюкс действительно встречается в процессе еды, изучение его особенностей в этот период также является актуальным, особенно в педиатрической практике.

Пока отсутствуют сообщения о диапазонах нормальных показателей у здоровых детей. Это обусловлено этической невозможностью провести такое исследование на здоровых детях, не имеющих соответствующих симптомов. [16]. Немецкими учеными было опубликовано крупнейшее исследование с использованием многоканальной импедансометрии пищевода (в группе из 700 детей в возрасте от 3 недель до 16 лет с симптомами, указывающими на ГЭРБ, в том числе у 329 детей выявлены респираторные симптомы, у 325 — гастроинтестинальные, у 46 — неврологические). Полученные данные сопоставляли с данными рН-метрии. Результаты 270 исследований имели отклонения от нормы. У младенцев, как правило, отмечались внепищеводные проявления ГЭР, которые чаще регистрировались при МП, достоверно большим было число ретроградных болюсных движений, чем у детей старшего возраста. Большее число эпизодов ГЭР в этих случаях объясняется рядом причин: многократный (5–8) в течение суток прием пищи, большинство эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера регистрируется в течение двух часов после еды, малый размер желудка, короткий пищевод, частые эпизоды плача, чихания, дефекаций (повышение внутрибрюшного давления), горизонтальное положение.

Таблица 2

Нормальные значения 24-часовой МП-рН метрии

Источник	N	Страна	AR	WAR	AlkR	Общее число рефлюксов	МАСТ, с	МВСТ, с	ВЕI, %
Shay и соавт.	60	США	18 (59)	9 (26)	0 (1)	30 (73)	23	11	0,5 (1,4)
Zerbib и соавт.	68	Франция Бельгия	22 (50)	11 (33)	3 (15)	44 (75)	34	11	н.д. (2)
Zentilin и соавт.	25	Италия	18 (51)	14 (38)	4 (18)	16 (48)	28	12	н.д.

AR — кислый рефлюкс, WAR — слабокислый рефлюкс, AlkR — слабощелочной рефлюкс, МАСТ — среднее время клиренса кислоты, МВСТ — среднее время клиренса болюса, VEI — индекс экспозиции болюса, н. д. — нет данных

Таблица 3

Параметры рефлюкса

Параметр	Определение
Жидкий рефлюкс:	Уменьшение сопротивления >50% от начального
кислый	pH <4,0
некислый	pH >4,0
слабокислый	4 ≤ pH <7,0
слабощелочной	pH >7,0
Газовый рефлюкс	Резкое увеличение сопротивления >3000 Ом
Среднее время клиренса болюса	Время, необходимое для очищения пищевода от болюса
Индекс экспозиции болюса	% времени нахождения болюса в пищеводе
Среднее время клиренса кислоты	Время, необходимое для очищения пищевода от кислоты (ранее известен как индекс рефлюкса)

Таким образом, ученые пришли к выводу, что МП-рН имеет гораздо большие преимущества, чем рН-метрия. Как патологические определены результаты многоканальной внутрипросветной импеданс-рН-метрии, если измерение удовлетворяет следующим критериям: *индекс симптома* (SI) >50% (высокое число эпизодов рефлюкса), произвольно определенный как >70 эпизодов в течение 24 ч у больных в возрасте одного года или старше и >100 эпизодов у детей младше одного года [16].

После завершения анализа отчет должен, по крайней мере, включать в себя: общее количество эпизодов ГЭР с числом кислых/слабокислых/некислых рефлюксов ГЭР (а также газовых рефлюксов), количество ГЭР, достигших самого ближайшего сегмента сопротивления, общее время клиренса кислоты, общий индекс экспозиции кислоты (%), прежде известный как индекс рефлюкса, общее время клиренса болюса, общий индекс экспозиции болюса (%), общее количество симптомов, подразделенных на тип симптома, и каждый симптом с временной взаимосвязью между эпизодом рефлюкса и симптомом.

Отчет ассоциации (взаимосвязи) симптома должен включать: количество симптомов, связанных с различными типами ГЭР, число симптомов, не связанных с рефлюксом, число эпизодов ГЭР, связанных с симптомами, и число рефлюксов, не связанных с симптомами.

Для детализированного анализа используются различные показатели [20, 21].

Индекс чувствительности признака (SI — измеряется в %) является процентом симптомов, связанных с ГЭР, по отношению к общему количеству симптомов. Для взрослых верхняя граница нормы данного показателя составляет 50% [22]. Однако в исследованиях с небольшим количеством симптомов и/или высоким числом эпизодов ГЭР отмечена тенденция регистрации ложноположительного SI. Другими словами, у этого параметра высокая чувствительность, но низкая специфичность.

Индекс чувствительности симптома (SSI — измеряется в %) — это процент симптомов, связанных с эпизодами ГЭР по отношению к общему количеству рефлюксов. В исследованиях с высоким числом симптомов и/или небольшим количеством эпизодов ГЭР отмечена также тенденция к ложновысоким значениям SSI. Значение >10% общепринято как клинически значимое [23].

Для вычисления **вероятности ассоциации симптома** используют показатель SAP (измеряется в %). Время измерения подразделено на 2-минутные интервалы. Результаты заносятся в таблицу с 4 столбцами: количество интервалов с ГЭР и симптомом, количество интервалов с ГЭР и без симптома, количество интервалов без ГЭР и с симптомом и количество интервалов без ГЭР и без симптома. Для статистического анализа корреляции используется точный метод Фишера. Положительный показатель SAP (>95%) интер-

претируется как хорошая временная ассоциация между ГЭР и зарегистрированным симптомом. SAP общепринят как самый достоверный статистический метод для анализа ассоциации симптома с ГЭР, потому что на него менее всего влияют абсолютное число эпизодов ГЭР и количество симптомов [24].

В доступной для изучения литературе обсуждаются сложности, связанные с проведением многоканальной внутрипросветной импедансометрии у детей различного возраста.

Регистрация симптомов является весьма субъективным моментом. Как показывают исследования, нажатие кнопки «событие» или запись в дневнике не всегда фиксируют реальное количество симптомов. При этом чем старше ребенок, тем меньше родители его контролируют и тем менее тщательно фиксируются симптомы [9, 25].

Во время 24-часовой регистрации пациенты, как правило, пропускают два эпизода рефлюкса, которые связаны со случаями, опасными для жизни. Другими словами, индивидуальная интерпретация симптомов человеком, основанная на его личном опыте, и реальная клиническая важность симптома могут не совпадать и, таким образом, искажаются показатели SI, SSI, SAP.

Нет никаких данных по оптимальным временным интервалам, которые должны использоваться при регистрации симптомов. Эти периоды могут отличаться для различных симптомов: в частности для «апноэ» [короткий промежуток времени] и для «бронхообструктивного синдрома» [более или менее продолжительный период времени]. На сегодняшний день отсутствуют какие-либо данные по времени регистрации симптомов.

Для некоторых симптомов (стридор, бронхиальная гиперреактивность, ларингит) с более длинной или, возможно, сложной взаимосвязью с признаками ГЭР временную взаимосвязь симптома трудно установить.

Доказательство такой взаимосвязи важно для кратковременных симптомов (например, кашель, апноэ, десатурация), для продолжительных (бронхообструктивный синдром, ларингит) служит общий анализ МП-рН.

В опубликованном в 2012 г. ESPGHAN EUROPIG (созданной ESPGHAN Европейской группой по изучению МП-рН) Стандартном протоколе о показаниях, методологии и интерпретации комбинированной внутрипищеводной импеданс-рН-метрии у детей констатируется, что к настоящему времени имеется целый ряд нерешенных вопросов [9]:

— отсутствуют нормальные показатели для здоровых детей различных возрастов (этические аспекты невозможности такого обследования). В этой связи не разработаны и рекомендации относительно оптимальных условий и интерпретации диагностических процедур;

— имеется малое количество двойных слепых плацебоконтролируемых проспективных исследований по анализу взаимосвязи ГЭР и экстраэзофагеальных проявлений, нет рекомендаций по их интерпретации, а также утвержденного стандартизированного метода для описания временной взаимосвязи между ГЭР и симптомами;

— областью будущего интереса может стать сравнение между многоканальной импеданс-рН-метрией и сцинтисканированием рефлюкса с измерением ГЭР во время еды и через 1 ч после приема пищи. Исследования показывают чрезвычайно плохую корреляцию между кислым рефлюксом, измеренным рН-метрией, и эпизодами рефлюкса, обнаруженными сцинтиграфией [4];

— комбинация многоканальной импеданс-рН-метрии с видеофлюороскопией и манометрией высокого разрешения может быть полезной для оценки фарингеальной функции, потому что одновременно визуализируются движения болюса и регистрируются давление и движения жидкости и воздуха [21];

— наконец, подлежит дополнительному изучению сочетанная регистрация данных многоканальной импеданс-рН-метрии и других полиграфических записей, таких как частота сердечных сокращений, сатурация. Это позволит лучше оценивать временную взаимосвязь эпизодов ГЭР с апноэ, частотой сердечных сокращений.

Заключение

Использование многоканальной внутрипросветной импеданс-рН-метрии дает новые возможности для диагностики проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Преимущества импеданс-рН-мониторинга перед рН-мониторингом обусловлены основным принципом метода — способностью выявлять любой ретроградный болюс внутри пищевода независимо от рН. Этим определяются его высокая чувствительность (обнаружение не кислых и свехрефлюксов), возможность диагностики ГЭР у детей с частыми срыгиваниями пищи, уточнения диагноза у больных с атипичными формами и внепищеводными проявлениями ГЭРБ, выявления эффективности антисекреторного препарата без его отмены. Вместе с тем обращают внимание высокая стоимость, ограниченное терапевтическое применение импеданс-рН-метрии, недостаточность фактических данных для исследования ГЭР и особенно ассоциации симптомов у детей. Дальнейшее изучение метода представляет большой интерес: требуется проверить степень корреляции между изменением импеданса и симптомами, стандартизировать материалы интерпретации в педиатрической практике.

ГЭРБ — частая и трудная для диагностики и лечения проблема в педиатрии. В основном

ГЭР является физиологическим и встречается у каждого ребенка, особенно после еды. Многие эпизоды рефлюксов протекают бессимптомно, однако у некоторых детей рефлюкс связан с различными серьезными симптомами и деструкцией слизистой оболочки пищевода, так как защитные механизмы в детском возрасте недостаточно

развиты. Поэтому необходимы дополнительные исследования, чтобы дифференцировать пищеводные и внепищеводные проявления ГЭРБ. Одним из современных методов является МП-рН-метрия. Это очень чувствительный метод, позволяющий обнаружить некие, слабокислые рефлюксы, высоту распространения рефлюкса [26].

Список литературы

1. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение). Эксперим клин гастроэнтерол 2010; 5:113-8.
1. Standards of diagnostics and treatment acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (The fourth Moscow consensus). Ekspерим klin gastroenterol 2010; 5:113-8.
2. Rudolph C.D., Mazur L.J., Liptak G.S., Baker R.D., Boyle J.T., Colletti R.B., et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32 (Suppl 2):1-31.
3. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U., Gold B.D., Kato S., Koletzko S., et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. Am J Gastroenterol 2009; 104:1278-95.
4. Vandenplas Y., Rudolph C.D., di Lorenzo C., Hassall E., Liptak G., Mazur L., et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint Recommendations of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:498-547.
5. Silny J. Intraluminal multiple electrical impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility J Gastrointest Motil 1991; 3:151-62.
6. Shay S. Esophageal impedance monitoring: the ups and downs of a new test. Am J Gastroenterol 2004; 99(6):1020-2.
7. Peter C.S., Wiechers C., Bohnhorst B., et al. Detection of small bolus volumes using multiple intraluminal impedance in preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36:381-4.
8. Vandenplas Y., Rudolph C.D., di Lorenzo C., et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:498-547.
9. Tobias G. Wenzl, Marc A. Benninga, Clara M. Loots, et al. Indications, Methodology, and Interpretation of Combined Esophageal Impedance-pH Monitoring in Children: ESPGHAN EURO-PIG Standard Protocol. JPGN 2012; 55:230-4.
10. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A., et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology 2006; 130:1519-26.
11. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U., et al. A global, evidencebased consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. Am J Gastroenterol 2009; 104:1278-95.
12. Blondeau K., Mertens V., Dupont L., Pauwels, et al. The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings. Pediatr Pulmonol 2011; 46:286-29.
13. Hemmink G.J., Weusten B.L., Oors J., et al. Ambulatory esophageal pH monitoring: a comparison between antimony, ISFE.T., and glass pH electrodes. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22:572-7.
14. Peter C.S., Wiechers C., Bohnhorst B., et al. Influence of nasogastric tubes on gastroesophageal reflux in preterm infants: a multiple intraluminal impedance study. J Pediatr 2002; 141:277-9.
15. Strobel C.T., Byrne W.J., Ament M.E., et al. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. J Pediatr 1979; 94:81-4.
16. Pilic D., Frohlich T., Noh F., et al. Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. J Pediatr 2011; 158:650-4.
17. Shay S., Tutuian R., Sifrim D., et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. Am J Gastroenterol 2004; 99:1037-43.
18. Zerbib F., des Varannes S.B., Roman S., et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory esophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22:1011-21.
19. Zentilin P., Iritano E., Dulbecco P., et al. Normal values of 24-h ambulatory intraluminal impedance combined with pH-metry in subjects eating a Mediterranean diet. Dig Liver Dis 2006; 38:226-32.
20. Loots C.M., Benninga M.A., Davidson G.P., et al. Addition of pH-impedance monitoring to standard pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in infants and children with gastroesophageal reflux. J Pediatr 2009; 154:248-52.
21. Omari T.I., Schwarzer A., van Wijk M.P., et al. Optimisation of the refluxsymptom association statistics for use in infants being investigated by 24-hour pH impedance. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52:408-13.
22. Roman S., Bruley des Varannes S., Pouderoux P., et al. Consortium de Recherche Independant sur le Traitement et l'Exploration du Reflux gastroesophagien et de l'Endobrachyoesophage (CRITERE). Ambulatory 24-h esophageal impedance-pH recordings: reliability of automatic analysis for gastro-oesophageal reflux assessment. Neurogastroenterol Motil 2006; 18:978-86.
23. Breumelhof R., Smout A.J. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. Am J Gastroenterol 1991; 86:160-4.
24. Weusten B.L., Roelofs J.M., Akkermans L.M., et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. Gastroenterology 1994; 107:1741-5.
25. Salvatore S., Arrigo S., Luini C., et al. Esophageal impedance in children: symptom-based results. J Pediatr 2010; 157:949-54.
26. Vandenplas Y., et al. Acta Paediatr 2007; 96:956-62.

Современное состояние проблемы диагностики гепатоцеллюлярного рака

Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, П.И. Лепэдату
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН

Diagnostics of hepatocellular cancer: state-of-the-art

T.Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, P.I. Lepedatu
Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Цель обзора. Представить особенности диагностики гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

Основные положения. Рассмотрены факторы развития ГЦР, принципы проведения скрининга в группе риска. Описана роль ультразвукового исследования, рентгеновской, компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике ГЦР, а также отражены дополнительные сведения, которые можно получить с помощью лучевых методов исследования, что имеет огромное значение в определении резектабельности и предоперационном планировании хирургического вмешательства. Описана лучевая диагностика при сопутствующем циррозе, сложность обнаружения ГЦР малых размеров. Лучевую дифференциальную диагностику ГЦР следует проводить с диспластическими узелками. Рассмотрены преимущества и ограничения каждого из методов визуализации.

Заключение. Проблема диагностики гепатоцеллюлярного рака продолжает оставаться актуальной и требует проведения дальнейших исследований.

The aim of review. To present features of hepatocellular carcinoma (HCC) diagnostics.

Key points. Factors of HCC development, principles of screening diagnostics in risk group are discussed. The role of ultrasound investigation, X-ray, computer and magnetic-resonance tomography in HCC diagnostics is described, and also additional data which can be received with by radiological diagnostic methods that has high value in assessment resectability and preoperative surgical planning are reflected. The radiology is described at accompanying cirrhosis, difficulty of small HCC detection. Radiological differential diagnostics of HCC should be carried out with dysplastic nodules. Advantages and restrictions of each of method of visualization are presented.

Conclusion. The issue of hepatocellular cancer diagnostics remains actual and requires further studies.

Key words: hepatocellular cancer, ultrasound investigation, x-ray computer tomography, magnetic-resonance tomography, positron-emission tomography.

Данзанова Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН. Контактная информация danzanova@yandex.ru; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Danzanova Tatyana Yu – MD, senior research associate, department of ultrasound diagnostics, department of radiology and intervention radiology, scientific research institute of clinical oncology Federal state-funded institution Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. Contact information: danzanova@yandex.ru; 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 24

Синюкова Галина Тимофеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН

Sinyukova Galina T – MD, PhD, professor, head of department of ultrasound diagnostics, department of radiology and intervention radiology, scientific research institute of clinical oncology Federal state-funded institution Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Лепэдату Павел Иванович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН

Lepedatu Paul I – MD, senior research associate, department of ultrasound diagnostics, department of radiology and intervention radiology, scientific research institute of clinical oncology Federal state-funded institution Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) в структуре всех злокачественных опухолей печени занимает около 85%. Примерно 5–10% приходится на холангиоцеллюлярный рак, а оставшаяся часть на более редкие новообразования — гемангиосаркому, гепатобластому и мезенхимальные опухоли [1].

Гепатоцеллюлярный рак печени является пятой по частоте из наиболее распространенных опухолей в мире и третьей причиной смерти после рака легкого и желудка [2, 3]. В большинстве стран мира отмечается рост заболеваемости и смертности от гепатоцеллюлярного рака печени. Ожидается удвоение количества таких больных в следующие два десятилетия. Наиболее распространен ГЦР (свыше 20 случаев на 100 тыс. населения) в странах Центральной Африки и Юго-Восточной Азии, что связано с высокой эндемичностью этих районов по вирусным гепатитам В и С. Так, первичный рак печени в Мозамбике составляет 98,2 на 100 тыс. мужчин в год. В странах Юго-Восточной Азии *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК) является второй по распространенности среди всех злокачественных опухолей [4].

В России в 2007 г. раком печени заболели 6298 человек, что составило 14–15-е место в структуре онкологической заболеваемости. Частота рака печени 4,4 на 100 тыс. населения. По сравнению с 2002 г. отмечено снижение абсолютного числа заболевших (–6,7% у мужчин и –8,0% у женщин). В структуре смертности от онкологической патологии рак печени занимает 11–12-е место, в 2007 г. он явился причиной смерти 8126 человек, что составило 3% от числа умерших от злокачественных новообразований [5].

Цирроз печени (ЦП) — самый значимый predisposing фактор развития ГЦК, которая в 80% случаев формируется именно в цирротической печени. Ежегодный уровень заболеваемости ГЦР составляет 2,0–6,6% у пациентов с ЦП по сравнению с 0,4% у пациентов без цирроза [6, 7]. Самой частой причиной развития ЦП являются гепатиты В и С. Кроме того, у 30% пациентов с хроническим гепатитом В рак печени может развиваться без ЦП [8, 9]. К другим провоцирующим факторам относятся: афлотоксин, алкоголь, оральные контрацептивы. Развитие ГЦК на фоне гепатитов В и С происходит в 20 раз чаще, чем без вирусной ассоциации, вследствие воспалительно-регенераторных процессов.

Основная роль в механизме канцерогенеза отводится некрозу гепатоцитов, вызываемому в ответ

хроническое воспаление, фиброз, дисгенерацию и дисплазию гепатоцитов. Регенераторная гиперплазия гепатоцитов увеличивает риск последующих генетических изменений (мутаций), ведущих к нарушению клеточного роста и повышающих риск злокачественной трансформации. Дисплазия гепатоцитов обнаруживается у 60% больных с ГЦК на фоне цирроза печени. Мужчины заболевают в 3 раза чаще, что можно объяснить большей частотой носительства у них вирусов гепатитов [10, 11].

Пятилетняя выживаемость пациентов, подвергающихся различным методам лечения ГЦР, включая трансплантацию, резекцию печени и чрескожные методы абляции, составляет 40–75%. Наблюдение пациентов с высоким риском развития ГЦР позволяет диагностировать опухоль на ранней стадии. К сожалению, только 30% больных раком печени возможно проведение хирургического лечения [12].

Скрининг

Скрининг населения на гепатоцеллюлярный рак печени осуществляется в группах риска среди вирусоносителей гепатитов В и С и больных ЦП, а также в эпидемических по ГЦР странах. Используются два подхода: *определение альфа-фетопротейна* (АФП) и *ультразвуковое исследование* (УЗИ) печени каждые 6 мес [13]. Пациенты со стойким повышением уровня АФП нуждаются в более частом проведении УЗИ, так как они находятся в группе еще большего риска развития рака печени.

При скрининге 5670 больных хроническими гепатитами В и С в США гепатоцеллюлярная карцинома была выявлена в 8,2% случаев. При обследовании 1006 больных циррозом ГЦР обнаружился у 45,9% из них. Проведение лечения было возможным лишь у 68,7% пациентов, 2- и 5-летняя выживаемость в этой группе составила 65 и 28% соответственно по сравнению с 10 и 0% в группе больных с запущенной стадией заболевания [14]. Обследование 18816 человек с гепатитом В в Шанхае установило, что при использовании АФП и УЗИ каждые 6 мес в сравнении с обычной группой смертность от ГЦР была ниже в контрольной группе обследованных — 83,2 против 131,5 на 100 тыс. [15]. Одни исследователи рекомендуют проводить скрининг с интервалом 3–6 мес [16], другие — через 12 мес [17].

Нормальный уровень альфа-фетопротейна — ниже 10 нг/мл. Умеренно повышенные значения (до 500 нг/мл) могут отмечаться у пациентов

с хроническим гепатитом. Чувствительность анализов на АФП для рака печени определяется приблизительно в 60% и зависит от величины показателя, составляя 23% при значениях менее 400 нг/мл и 100% при значениях 1000 нг/мл [18]. При этом нормальные показатели АФП не исключают наличие ГЦК. Кроме того, отклонение в уровне АФП не подразумевает наличие злокачественной опухоли. Однако следует обратить внимание, что пациенты с ЦП и колебаниями уровня АФП, несмотря на отсутствие документированного рака печени, находятся в группе очень высокого риска по развитию последнего. Таким образом, у любого пациента с циррозом печени и увеличением значений АФП, особенно со стойким их повышением, наиболее вероятно или разовьется, или фактически уже есть не диагностированный рак печени.

Показатель АФП выше 500 нг/мл с большой долей вероятности предполагает наличие ГЦК. Фактически уровень АФП в крови относительно коррелирует с размерами опухоли печени. Значения АФП можно использовать также как маркер реакции на лечение. Повышенный уровень АФП будет снижаться до нормального в случае успешного удаления опухоли хирургическим путем. Следует сказать, что альфа-фетопротеин не является надежным биомаркером для диагностики ГЦР, имея низкую чувствительность, специфичность и прогнозирующую ценность, что подчеркивает важность других методов диагностики [18, 19].

У пациентов с циррозом печени диагноз ГЦР может быть основан на данных клинических, лабораторных и инструментальных методов с точностью до 99% [20].

Американская и европейская ассоциации по изучению заболеваний печени установили критерии для диагностики ГЦР:

- гиперваскулярные образования более 2 см, определяемые любым методом визуализации;
- образования 1–2 см, гиперваскулярные при исследовании любыми двумя методами визуализации.

При соблюдении данных условий биопсия может не проводиться. Вместе с тем около 10–16% злокачественных образований не гиперсосудистые, а изо- или гиповаскулярные. Приведенным выше критериям соответствуют только 61% образований размерами 1–3 см в цирротической печени, вследствие чего для решения вопроса требуется биопсия. Если следовать критериям названных ассоциаций, можно в 38% случаев пропустить ГЦР в образованиях размером 1–2 см максимум. Поэтому выявление гиперсосудистых очагов менее 1 см также требует диагностических разъяснений из-за их возможной злокачественности. Кроме того, любое образование больше 2 см, даже гиповаскулярной структуры, должно

рассматриваться как подозрительное на ГЦР [21, 22].

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование в В-режиме часто является начальным и его использование рекомендовано Британским обществом гастроэнтерологов в инструкции для диагностики ГЦР у взрослых [23]. Во всем мире УЗИ играет главную роль в скрининге ГЦР для раннего выявления опухолевых образований в печени, так как оно проводится в реальном времени и является простым, неинвазивным методом. Помимо этого, при выявлении новообразования можно под контролем УЗИ провести трансабдоминальную аспирационную тонкоигольную биопсию для верификации диагноза. Цитологическое исследование материала, полученного при биопсии, позволяет дифференцировать опухоли с низкой и умеренной степенью дифференцировки, но сложнее выявить высокодифференцированные опухоли [1].

Изображение ГЦК на ультразвуковых томограммах, полученных в В-режиме, вариабельно. Образования малых размеров обычно гипоехогенны, но при больших размерах могут продемонстрировать гетерогенную эхоструктуру из-за некроза и фиброза. Если опухоль, обнаруженная при УЗИ, размером ≥ 2 см в диаметре, то вероятность ГЦР составляет более 95%, и биопсия не показана [20]. Чувствительность, специфичность и прогнозирующее положительное значение УЗИ в ранней диагностике ГЦК у больных гепатитом В с повышенным АФП составляет 85,7, 81,7 и 54,5% соответственно. Сложность диагностики ГЦР в условиях ЦП заключается в крайне неоднородной структуре паренхимы печени, наличии участков дисплазии, которые могут выглядеть как зоны округлой формы со стертыми очертаниями, подозрительными на новообразования злокачественной природы.

Метод УЗИ имеет ограничения у больных с ожирением, метеоризмом, нарушением задержки дыхания, высоким расположением печени, с повязками на животе или болезненностью послеоперационного рубца [1].

Гепатоканцерогенез считают многошаговым процессом, который характеризуется развитием целого спектра узелков — от доброкачественных регенеративных и узлов дисплазии к злокачественному узлу гепатоцеллюлярного рака. Хотя обычное УЗИ и может показать различные типы узлов при циррозе печени, способность отличить их ограничена, поскольку это требует понимания изменений гемодинамики: — кровоснабжение регенеративных узелков не изменяет сосудистый рисунок печени, тогда как узлы дисплазии демонстрируют более сложную сосудистую сеть, возможно гиперваскулярную, что типично также и для ГЦР [24]. Снижение кровотока в воротной

вене и печеночных артериях с прогрессивным увеличением числа патологических печеночных артерий рассматриваются как гистологические особенности злокачественного преобразования. Именно этот процесс развития опухоли — неопластогенез — дает начало характерным проявлениям ГЦР на различных, усиленных контрастом, изображениях, полученных методами УЗИ, *рентгеновской компьютерной томографии* (РКТ) и *магнитно-резонансной томографии* (МРТ), что облегчает его дифференцирование от других образований печени.

Использование доплерографических методик позволяет визуализировать кровотоки в опухоли, что может облегчить диагностику. Изображение сосудов в опухоли визуализируется у 65–78% больных ГЦР [25]. Определение степени васкуляризации опухоли может служить прогнозом для эффективности химиотерапии: при выраженной васкуляризации результаты лечения были лучше в сравнении с группой, где степень васкуляризации была ниже [26]. При положительных результатах от химиотерапии наряду с уменьшением размеров опухоли снижается количество внутриопухолевых сосудов. Методом окрашивания сосудов можно оценить кровотоки в печени и выявить тромбозы сосудов, в том числе опухолевые. Образования малых размеров, как правило, гиповаскулярны, именно поэтому совершенствование методов диагностики во всем мире направлено на обнаружение и дифференцирование таких образований.

Прогресс в технических достижениях производителей ультразвуковой аппаратуры и в открытии эхоконтрастных агентов позволил изменить диагностическую роль УЗИ и обеспечить улучшение контрастности образований печени в режиме реального времени.

Контрастные средства помогают определить и визуализировать три сосудистые фазы — артериальную, портальную венозную и последнюю фазу, которая продолжается до разрушения препарата в печени. Последняя фаза отличается от таковой при РКТ и МРТ и может характеризовать ретикулоэндотелиальную систему и клетки Купфера [27, 28].

Наиболее распространенной особенностью ГЦР при использовании УЗИ с контрастированием является наличие раннего, интенсивного и однородного внутриопухолевого усиления эхосигнала. Отображение в реальном времени может продемонстрировать усиленный кровоток в виде «ободка» с периферическим окружением сосудов и внутренним проницанием в опухоль. После артериальной гиперваскуляризации в узле ГЦР виден так называемый «провал», что проявляется изоэхогенным или гипозохогенным изображением в венозной и отсроченной фазах. Степень увеличения последней фазы определяется степенью схожести узла с нормальной паренхимой пече-

ни [29]. У регенеративных узелков обычно имеется гипозохогенное или изоэхогенное проявление в артериальной фазе и изоэхогенное — в венозной и последней фазах. Обнаружение гиперваскуляризации отражает преобразование в ГЦР. Такая особенность объясняется тем, что опухолевая ткань получает питание от печеночных артерий в отличие от паренхимы печени и доброкачественных образований, которые кровоснабжаются системой воротной вены [30, 31].

При сравнении эхоконтрастного исследования с другими методами визуализации одни исследователи говорят о высокой диагностической эффективности метода, который не уступает РКТ и МРТ, другие, сравнивая методы между собой, считают, что РКТ и особенно МРТ превосходят эхоконтрастное УЗИ [32]. Чувствительность эхоконтрастного УЗИ и МРТ с контрастированием *суперпарамагнитной окисью железа* (СПИО) в визуализации опухоли печени при сравнении постсосудистой фазы составила 98 и 95% соответственно [33]. Если сопоставить серошкальное УЗИ в В-режиме с эхоконтрастным УЗИ, то точность диагностики образований повысится с 60 до 86% с оптимальным интервалом для дифференцировки спустя 20 и 100 с после инъекции [34].

Прослежена корреляция между степенью васкуляризации высокодифференцированного ГЦР при использовании эхоконтрастирования и темпом роста опухоли: гиперсосудистые, изоваскулярные и гиповаскулярные узлы ГЦК двукратно увеличились в объеме за 79, 98 и 782 дня соответственно [35].

Образования, которые не отражают типичную ультразвуковую картину, характерную для ГЦР, т. е. гиперваскуляризацию в артериальную фазу и симптом «провала» в венозную фазу, требуют биопсии для подтверждения диагноза [36]. И хотя многие исследователи утверждают, что УЗИ с контрастированием приближается по значению к РКТ и МРТ, есть публикации о том, что именно ГЦК малых размеров и паренхима измененной цирротической печени не могут быть в должной мере оценены из-за короткой продолжительности артериальной фазы [37].

Контрастные препараты новых поколений позволяют удлинять время исследования. Так, недавно разработанный Sonazoid («Daiichi Sankyo», Япония), состоящий из микропузырей газа перфлуоробутана (диаметр 2–3 мкм), стабилизированного фосфолипидной мембраной, дает возможность непрерывно отображать контраст в реальном времени более 10 мин и улучшает показатели воспроизводимости и длительности эхоконтрастного УЗИ [38]. Увеличение длительности постсосудистой последней фазы до 120 мин за счет реперфузии позволяет использовать его при проведении радиочастотной термоабляции. Повышение контрастирования образования помо-

гает отличить некротическую ткань от опухолевой [39].

Благодаря такому увеличению времени можно также провести трехмерную реконструкцию изображения (3D УЗИ), которая отображает пространственное распределение сосудов в опухоли во всех фазах контрастирования. В *ранней фазе* 90% очагов ГЦР показали диффузное усиление васкуляризации за счет внутриопухолевых сосудов, 60% метастазов печени — периферическое усиление в виде «ободка» с внутриопухолевыми или перитуморальными сосудами, 79% гемангиом — периферическое локальное усиление кровотока с перитуморальными сосудами или отсутствие сосудов и 100% нодулярных гиперплазий — единичные, разбросанные сосуды с артериями в виде «спица в колесе». В *средней фазе* 93% очагов ГЦР показали разбросанное повышение, 69% метастазов — периферическое усиление в виде «ободка», 75% гемангиом — периферическое локальное усиление и 25% — разбросанное усиление, 100% нодулярных гиперплазий — разбросанное усиление. В *последней фазе* основная часть образований была гипоэхогенной. «Провал» контрастирования, т. е. гипоэхогенность, была характерна для злокачественных опухолей, в то время как постоянное усиление контрастирования продемонстрировали доброкачественные образования. Ни изоэхогенные метастазы, ни гипоэхогенные нодулярные гиперплазии не были обнаружены в последней фазе.

Оценка васкуляризации в ранней и средней фазах важна для дифференцирования образований в печени, а усиление контрастности в последней фазе облегчает выявление добро- и злокачественных очагов. Чувствительность и специфичность 3D УЗИ с применением контраста составила 92 и 91% для ГЦР, 84 и 97% — для метастазов, 91 и 98% — для гемангиом, 80 и 99% — для нодулярной гиперплазии [40].

В последнее время стало возможным использовать эластографию, которая определяет плотность печени путем отклонения звуковой волны. Эластосонография — технология улучшенной визуализации неоднородностей мягких тканей при помощи ультразвуковой волны и небольшой механической компрессии. Механизм эластосонографии заключается в измерении и изображении смещения звуковой частоты при локальном движении частиц ткани, вызванного внешними причинами, т. е. измеряется разница частот до деформации и после. Поскольку различные биологические ткани имеют разный коэффициент упругости, то и отраженная звуковая волна будет различной. Области с высокой амплитудой звуковой волны отображаются одним цветом, звуковые волны с более низкой амплитудой — другим. Изменения отображаются на экране ультразвукового сканера в режиме реального времени.

С помощью эластографии оценивают фиброз и цирроз печени. Метод рекомендуют в качестве мониторинга лечения и для оценки клинического течения и стадии фиброза при хронических вирусных гепатитах.

Начались исследования с использованием эластографии в дифференциации злокачественных и доброкачественных образований печени. Сделаны заявления, что чувствительность, специфичность и точность эластографии в обнаружении злокачественных опухолей даже небольших размеров (≤ 2 см) составляет 93,5, 87,0 и 91,8% соответственно [41, 42].

Рентгеновская компьютерная томография

Развитие спиральной компьютерной томографии с улучшенным пространственным и временным разрешением привело к улучшению выявления и характеристики очаговых поражений печени [43]. Применение спиральной томографии дает возможность получить изображение печени за 10 с или меньше по сравнению с 25–30 с для обычной РКТ. Короткое время, необходимое для изображения печени, позволяет увеличить количество обследуемых пациентов.

Гиперсосудистые повреждения печени лучше всего оцениваются в последней артериальной фазе, поскольку происходит максимальное повышение четкости изображения паренхимы. В портальной венозно-доминантной фазе максимально повышается четкость паренхимы на фоне затемнения печеночных вен. Эта фаза расширена, поэтому можно обследовать всю брюшную полость и в зависимости от клинических признаков — полость таза. Отсроченная фаза, или фаза равновесия, наступает через 3–5 мин после контрастного введения и может быть полезна для характеристики повреждений печени.

При РКТ с контрастированием типичный узел ГЦР показывает схожее с контрастным УЗИ интенсивное неоднородное усиление, проявляющееся в печеночной артериально-доминирующей фазе, и контрастный провал в последней венозной фазе [44]. Реже встречаются гиповаскулярные очаги без артериального усиления, проявляясь как гипоинтенсивные образования на фоне паренхимы печени в венозно-доминирующей фазе.

ГЦК, которая развивается не на фоне цирроза, часто выявляется в виде большого образования из-за продолжительного бессимптомного течения и позднего проявления [45, 46]. Опухоль больших размеров имеет много характерных проявлений при РКТ с контрастированием, что обеспечивает несложное дифференцирование. Мозаичная структура характерна для новообразований больших размеров с фиброзными перегородками, отделяющими области переменного ослабления, которые представляют собой зоны кровоизлияния, некроза, жировой дистрофии и фиброза. Могут

быть замечены характерные спутниковые узелки опухоли близко к краям большого узла. Четкие, отграниченные края и отчетливая фиброзная капсула также являются особенностями большого узла ГЦР. Фиброзная капсула имеет низкую интенсивность сигнала на изображениях, которая не усиливается в артериальную фазу, но начинает возрастать в венозной фазе. Задержка контраста в пределах капсулы увеличивается в фазе равновесия. Для ГЦР характерно быстрое распространение в воротную венозную систему и систему желчных протоков. Воротная вена может быть заполнена опухолевым тромбом, который может быть отдифференцирован от неопухолевого тромба демонстрацией артериального усиления — диффузного или прерывистого [47].

К недостаткам РКТ можно отнести всего две причины — лучевая нагрузка и невозможность перемещения сканера к больному. Зато на результаты исследования не влияют масса тела пациента, повязки и болезненность послеоперационной раны.

Магнитно-резонансная томография

МРТ часто рассматривается как самый чувствительный и специфический метод для оценки печени, что может быть спорно, учитывая недавнюю революцию в технологии РКТ [48, 49]. Однако при использовании контраста в процессе МРТ повреждения в печени диагностируются лучше, чем при РКТ, за счет гибкости и диапазона доступных последовательностей импульсов магнитного резонанса.

При исследовании гепатобилиарной системы методом МРТ используется несколько последовательностей импульсов магнитного резонанса, каждый из которых производит изображения, которые предоставляют уникальную информацию о печени и системе желчных протоков. Большинство исследований включает последовательность градиента T1 и одну или более последовательностей T2. Объединение этих последовательностей с внеклеточными внутривенными контрастными агентами позволяет обнаружить опухолевые повреждения. Кроме того, использование определенных для ткани контрастных веществ, таких как супермагнитная окись железа, позволяет улучшить обнаружение и характеристику опухолей печени [50–52]. Пациентам с кардиостимуляторами, кохлеарными имплантами и металлическими инородными телами МРТ противопоказана.

Категории клинически доступных контрастных средств для диагностики повреждений печени включают неспецифические внеклеточные контрасты (парамагнитные хелаты гадолиния), печень-специфические гепатоцит-селективные контрасты, ретикулоэндотелиальные агенты (суперпарамагнитная окись железа); контрасты с комбинированными внутрисосудистыми соединениями и рети-

кулоэндотелиальными агентами (Gd EOB DTPA) [53–55].

В обнаружении и характеристике новообразований печени может помочь *диффузно-взвешенная МРТ*. Это техника МРТ, позволяющая отслеживать движение водных протонов на микроскопическом уровне и улучшающая выявление многих печеночных и внепеченочных опухолей [56]. Паренхима при диффузно-взвешенной МРТ затемнена, тогда как опухоли печени (и доброкачественные, и злокачественные) представлены как образования с высокой интенсивностью сигнала, хотя у злокачественных опухолей более низкий измеряемый коэффициент диффузии, чем у доброкачественных кист и гемангиом [57, 58].

Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — радионуклидный томографический метод, который дает возможность не только получать изображения внутренних органов, но и оценивать их функцию и метаболизм. Появление ПЭТ позволило получить отображение функциональной активности, что может помочь в диагностике заболеваний, особенно в области онкологии, где осуществляется 90% всех исследований с помощью ПЭТ. Изображения, полученные данным методом, отличаются более высоким пространственным разрешением и хорошим качеством изображения с лучшим распознаванием даже небольших очагов в сравнении с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (SPECT) [59].

ПЭТ имеет преимущество перед поперечными срезами других методов визуализации, так как обеспечивает изображение всего тела, позволяя диагностировать метастазы. В качестве радиофармпрепарата для ПЭТ наиболее часто используются специально помеченные частицы глюкозы — *18-флюоро-деоксиглюкоза* (18-ФДГ). На основе распределения помеченной глюкозы по организму и строятся результаты ПЭТ-исследования. Использование других методов ядерной медицины, например коллоидной скинтиграфии, в отображении злокачественного поражения печени было признано устаревшим из-за улучшения изображения другими методами, такими как МРТ и УЗИ [60].

18-ФДГ, наиболее широко применяемая в методе ПЭТ, может обнаруживать злокачественный процесс, поскольку опухолевые клетки потребляют большее количество глюкозы, чем нормальная ткань. В настоящее время онкология является одной из основных точек приложения ПЭТ. Введенная внутривенно 18-ФДГ повторяет начальный участок метаболического пути глюкозы, проникая из сосудистого русла в межклеточное пространство и затем в клетки, где фосфорилируется гексокиназой. Продукт реакции — 18-дезоксиглюкоза-6-фосфат, в отличие от фос-

фата глюкозы, не вступает в дальнейшие реакции и остается в клетках в течение исследования, что позволяет измерить концентрацию радионуклида 18-ФДГ в ткани.

Уровень 18-ФДГ, захватываемой клетками, пропорционален уровню гликолиза. Сообщается о низкой чувствительности ПЭТ в обнаружении ГЦР (50–55%), но увеличение поглощения ФДГ коррелировало с низким дифференцированием, высоким уровнем АФП, большим размером опухоли, частым рецидивированием и низкой выживаемостью [61–63]. Чувствительность ПЭТ зависит от размеров и дифференцировки опухоли и составляет 27, 48 и 93% для опухолей 1–2 см, 2–5 см и больше 5 см соответственно [64]. Поэтому 18-ФДГ имеет ограничения в диагностировании ГЦР, что привело к поиску других ПЭТ-радиоактивных изотопов. Были оценены результаты ПЭТ с применением 11-С-ацетата и 18-ФДГ. Низкодифференцированные ГЦК были обнаружены при использовании 18-ФДГ, а высокодифференцированные — с применением 11-С-ацетата. С помощью двух изотопов можно достичь 100% чувствительности. При других злокачественных поражениях печени, таких как холангиокарциномы и метастазы, не выявлено патологического поглощения 11-С-ацетата, хотя нодулярная гиперплазия действительно демонстрировала умеренное увеличение его поглощения [64, 65].

Выявление ГЦР

Несмотря на технические усовершенствования всех методов визуализации, используемых в диагностических целях, остаются трудности в обнаружении и характеристике небольших (≤ 2 см) образований в цирротической печени.

Стадирование ГЦР зависит от нескольких факторов, включая локализацию опухоли, присутствие сателлитных очагов, распространение на желчные протоки и сосудистую инвазию. РКТ и МРТ остаются предпочтительными методами для того, чтобы оценить паренхиму печени и наличие или отсутствие отдаленного распространения опухолевого процесса, хотя и контрастное УЗИ может быть полезным в оценке сосудистой инвазии [66].

У образований, выявленных методом УЗИ в цирротической печени, при размерах ≥ 2 см есть более чем 95% вероятность быть ГЦР, особенно в случаях повышения уровня АФП. Британское общество гастроэнтерологов рекомендует в дальнейшем использовать РКТ или МРТ, чтобы оценить местные и отдаленные очаги поражения печени, определить стадию болезни и планировать подходящую терапию [67, 68].

Внепеченочная локализация метастазов опухоли включает брюшину, лимфатические узлы брюшной полости, легкие и кости. Диагноз может устанавливаться без проведения тонкоигольной

биопсии даже при нормальном уровне АФП, если была получена характерная картина ГЦР при РКТ и МРТ (усиление в артериальную фазу и быстрое «вымывание» контрастного препарата в венозную фазу). Биопсия должна быть применена для новообразований, проявления которых сомнительны и отсутствует повышение величины АФП.

Проспективное исследование, сравнивавшее результаты применения методов визуализации с гистологическим исследованием печени до пересадки, показало, что у УЗИ, МРТ и РКТ была схожая чувствительность для обнаружения ГЦР при уже выявленном поражении, но УЗИ представило лучший результат на основании полученных данных. Все три метода пропустили образования малых размеров. ПЭТ не диагностировала ни одного из доказанных раковых повреждений [48].

В настоящее время В-режим УЗИ рекомендуется в скрининге пациентов с риском развития ГЦР, включая больных гепатитом В и циррозом печени [23]. В опытных руках В-режим УЗИ может обнаружить 80–95% образований 3–5 см в диаметре и имеет 60–80% чувствительность в диагностике образований размером 1 см в диаметре [69, 70]. УЗИ с контрастированием может улучшить диагностику образований размерами даже менее 2 см, имея такую же чувствительность, как спиральная РКТ [71–73, 67]. Кроме того, наличие «провала» повышает специфичность эхоконтрастного УЗИ в обнаружении ГЦР, позволяя различать гемангиомы или гиперсосудистые узелки дисплазии и псевдообразования, которые могут имитировать ГЦР из-за присутствия гомогенного артериального усиления сигнала. В случае повышения уровня АФП без обнаружения образований с помощью УЗИ рекомендуют провести обследование на предмет возможной инфильтративной формы ГЦР методом РКТ [74, 21].

В проспективном исследовании, сравнивавшем результаты РКТ и гистологического исследования печени перед пересадкой у больных ЦП, методом РКТ диагностирована опухоль только у 44% пациентов, у которых ГЦР был обнаружен гистологически. Однако при применении множества протоколов РКТ, когда использовалась трехфазная спиральная РКТ, диагностика улучшилась до 59%, а современное использование технологии мультиспиральной РКТ еще более повышает процент выявления опухоли [75].

Чувствительность МРТ в обнаружении ГЦР уменьшается при прогрессирующем циррозе, а наличие асцита может привести к существенным артефактам [49]. Дополнительные трудности могут возникнуть при различении высокодифференцированного ГЦР от регенеративных и диспластических узелков [76]. Часто у пациентов с ЦП имеются транзиторные очаги возрастания МР-сигнала в артериальной фазе, которые не могут визуализироваться ни при какой другой

импульсной последовательности [77, 78]. Хотя такие очаги обычно доброкачественные и, вероятно, представляют собой небольшие артериовенозные шунты или диспластические узелки, ГЦК малых размеров может идентично проявиться в 13% случаев [79].

Многие исследователи рекомендуют СПИО-контрастные агенты, чтобы улучшить чувствительность и специфичность МРТ, но применение данного метода дает смешанные результаты. ГЦР показывает варибельное повышение четкости сигнала при использовании СПИО в зависимости от степени дифференцировки опухоли и числа функционирующих ячеек Купфера, часто с учетом цирроза печени и маленьких очагов ($\leq 1,5$ см), что предполагает предпочтительное применение гадолиния в качестве контраста [80]. Комбинация гадолиния и СПИО обеспечивает двойную контрастную оценку ГЦР, что более эффективно, чем использование только одного контраста. Чувствительность и специфичность при совместном применении составляет 81 и 85% соответственно по сравнению с 68 и 93% для контрастной РКТ [81, 82, 21].

Магнитно-резонансная томография чувствительна для диагностики образований более 2 см, но малочувствительна для ГЦК размерами менее 2 см и для канцероматоза [83]. Сообщается о чувствительности МРТ с гадолинием в диагностике опухолей 2 см и меньше — 50–80%, менее 1 см — 4–33% и независимо от размеров — 33–90% [84–88].

Большие разночтения продемонстрировали исследования, сравнивающие МРТ с гадолинием и контрастную РКТ. Одни авторы утверждают, что МРТ имеет более высокую чувствительность (61–90%) в сравнении с РКТ (52–78%) для ГЦК всех размеров; для опухолей 1–2 см чувствительность этих методов составила соответственно

84–85% и 47–68% [89, 90, 84, 85, 87]. Другие, напротив, сообщили об отсутствии разницы между методами МРТ и РКТ или даже о превосходящих результатах в случае использования РКТ. В этих исследованиях чувствительность МРТ достигала 48–63%, а РКТ 47–67% [91, 49, 85].

Двойное контрастирование при МРТ способно обнаружить 92% узлов ГЦР размерами 1–2 см. Диспластические узелки не могут быть охарактеризованы с помощью УЗИ или РКТ. На МР-томограммах они типично гиперинтенсивны на изображениях T1 и гипоинтенсивны на нерасширенных изображениях T2. Некоторые узелки больше, чем регенеративные узелковые утолщения в соседней ткани печени, но демонстрируют неизменную васкуляризацию. В большинстве узелков — обычное накопление внутриклеточных контрастных агентов. Ранний ГЦР может развиваться как маленький центр в диспластическом узелке, давая типичное проявление «узелка в узелке». Кроме того, диспластические узелки остаются неизменными при последующих исследованиях [21].

При сравнении РКТ, МРТ, УЗИ (с контрастированием во всех методах) чувствительность в выявлении ГЦК малых размеров (1–2 см), развившейся на фоне цирроза печени, составила 44, 44 и 26% соответственно при 100% специфичности [92].

Заключение

Определением оптимального алгоритма обследования занимается большое количество радиологов, получающих очень разноречивые результаты. По-прежнему остается проблемой обнаружение и дифференциация небольших по размеру образований в печени на фоне цирроза.

Список литературы

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР; 1999:75-7, 603-733.
1. Sherlok Sh., Duli J. Liver biliary diseases. M.: GEOTAR; 1999:75-7, 603-733.
2. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001; 94(2):153-6.
3. Tinkle C.L., Haas-Kogan D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools. Biologics 2012; 6:207-19.
4. Marrero J.A., Welling T. Modern diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2009 May; 13(2):233-47.
5. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 20(3):12-64.
5. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2007 / ed. M.I. Davydov, E.M. Aksel. M.: Bulletin Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, 2009; 20(3):12-64.
6. Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003; 362(9399):1907-17.
7. Colombo M. Risk groups and preventive strategies. In: F. Berr, J. Bruix, J. Hauss, J Wands, C. Wittekind, et al., eds. Malignant liver tumors: basic concepts and clinical management. Falk symposium: Kluwer Academic Publishers; 2003:67-74.
8. Willatt J.M., Hussain H.K., Adusumilli S., Marrero J.A. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. Radiology 2008 May; 247(2):311-30.
9. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Clèries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology 2004; 127(5 suppl. 1):5-16.
10. Coleman W.B. Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. Curr Mol Med 2003; 3(6):573-88.
11. Efrimidis S.C., Hytiroglou P. The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation. Eur Radiol 2002; 12(4):753-64.
12. Llovet J.M., Schwartz M., Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2005; 25(2):181-200.
13. Bruix J., Sherman M., Llovet J.M., Beaugrand M.,

- Lencioni R., Burroughs A.K., Christensen E., Pagliaro L., Colombo M., Rodes J.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35:421-30.
14. *Gannon C.J., Izzo F., Aloia T.A., Pignata S., Nasti G., Vallone P., Orlando R., Scordino F., Curley S.A.* Can hepatocellular cancer screening increase the proportion of long-term survivors? *Hepatogastroenterology* 2009 Jul-Aug; 56(93):1152-6.
 15. *Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y.* Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004 Jul; 130(7):417-22.
 16. *Parvez T., Parvez B., Pervaiz K., Gumgumji A.A., Al Ahmadi S., Sabir A.A., Khawaja F.I.* Screening for hepatocellular carcinoma. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004 Sep; 14(9):570-5.
 17. *Daniele B., Bencivenga A., Megna A.S., Tinessa V.* Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004 Nov; 127(5 suppl. 1):108-12.
 18. *Paul S.B., Gulati M.S., Sreenivas V., Madan K., Gupta A.K., Mukhopadhyay S., Acharya.* Evaluating patients with cirrhosis for hepatocellular carcinoma: value of clinical symptomatology, imaging and alpha-fetoprotein. *Oncology* 2007; 72, suppl. 1:117-23.
 19. *Gomaa A.I., Khan S.A., Toledano M.B., Waked I., Taylor-Robinson S.D.* Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14:4300-8.
 20. *Torzilli G., Minagawa M., Takayama T., Inoue K., Hui A.M., Kubota K., Ohtomo K., Makuuchi M.* Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30:889-93.
 21. *Robinson P.* Hepatocellular carcinoma: development and early detection. *Cancer Imaging* 2008 Oct 4; 8 Spec No A:128-31.
 22. *Bolondi L., Gaiani S., Celli N., Golfieri R., Grigioni W.F., Leoni S., Venturi A.M., Piscaglia F.* Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005 Jul; 42(1):27-34.
 23. *Ryder S.D.* Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52, suppl. 3:1-8.
 24. *Roncagli M., Roz E., Coggi G., Di Rocco M.G., Bossi P., Minola E., Gambacorta M., Borzio M.* The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification. *Hepatology* 1999; 30:1174-8.
 25. *Tanaka S., Kitamura T., Fujita M., Nakanishi K., Okuda S.* Color Doppler flow imaging of liver tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1990 Mar; 154(3):509-14.
 26. *Hsu C., Chen C.N., Chen L.T., Wu C.Y., Hsieh F.J., Cheng A.L.* Effect of thalidomide in hepatocellular carcinoma: assessment with power doppler US and analysis of circulating angiogenic factors. *Radiology* 2005 May; 235(2):509-16.
 27. *Kono Y., Steinbach G.C., Peterson T., Schmid-Schonbein G.W., Mattrey R.F.* Mechanism of parenchymal enhancement of the liver with a microbubble-based US contrast medium: an intravital microscopy study in rats. *Radiology* 2002; 224:253-7.
 28. *Yanagisawa K., Moriyasu F., Miyahara T., Yuki M., Iijima H.* Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33:318-25.
 29. *Nicolau C., Bru C.* Characterisation of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. In: *R Lencioni, et al., eds. Enhancing the role of ultrasound with ultrasound contrast agents.* Pisa: Springer; 2006:39-52.
 30. *Nicolau C., Vilana R., Catala V., Bianchi L., Gilabert R., Garcia A., Bru C.* Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:158-67.
 31. *Kudo M., Hatanaka K., Inoue T., Maekawa K.* Depiction of portal supply in early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule: value of pure arterial ultrasound imaging in hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010 Jul; 78, suppl. 1:60-7.
 32. *Lencioni R., Della Pina C., Crocetti L., Bozzi E., Cioni D.* Clinical management of focal liver lesions: the key role of real-time contrast-enhanced US. *Eur Radiol* 2007 Dec; 17, suppl. 6:73-9.
 33. *Inoue T., Kudo M., Hatanaka K., Takahashi S., Kitai S., Ueda T., Ishikawa E., Hagiwara S., Minami Y., Chung H., Ueshima K., Maekawa K.* Imaging of hepatocellular carcinoma: qualitative and quantitative analysis of postvascular phase contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid. Comparison with superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. *Oncology* 2008; 75, suppl. 1:48-54.
 34. *Lemke A.J., Chopra S.S., Hengst S.A., Brinkmann M.J., Steinmüller T., Felix R.* Characterization of hepatic tumors with contrast-enhanced ultrasound and digital grey-scale analysis. *Rofo* 2004 Nov; 176(11):1607-16.
 35. *Kudo M., Tochio H.* Intranodular blood supply correlates well with biological malignancy grade determined by tumor growth rate in pathologically proven hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2008; 75, suppl. 1:55-64.
 36. *Bartolozzi C., Crocetti L., Della Pina M.C.* How to differentiate liver lesions in cirrhosis. *JBR-BTR* 2007 Nov-Dec; 90(6):475-81.
 37. *Lencioni R., Piscaglia F., Bolondi L.* Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008 May; 48(5):848-57.
 38. *Sontum P.C.* Physicochemical characteristics of Sonazoid, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34:824-33.
 39. *Dohmen T., Kataoka E., Yamada I., Miura K., Ohshima S., Shibuya T., Segawa D., Sato W., Anezaki Y., Ishii H., Kamada K., Goto T., Ohnishi H.* Efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 2012; 51(1):1-7.
 40. *Luo W., Numata K., Morimoto M., Nozaki A., Ueda M., Kondo M., Morita S., Tanaka K.* Differentiation of focal liver lesions using three-dimensional ultrasonography: Retrospective and prospective studies. *World J Gastroenterol* 2010 May 7; 16(17):2109-19.
 41. *Gheorghe L., Iacob S., Iacob R., Dumbrava M., Becheanu G., Herlea V., Gheorghe C., Lupescu I., Popescu I.* Real time elastography - a non-invasive diagnostic method of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009 Dec; 18(4):439-46.
 42. *Choi B.I.* Advances of imaging for hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010 Jul; 78, suppl. 1:46-52.
 43. *Weg N., Scheer M.R., Gabor M.P.* Liver lesions: improved detection with dual-detector-array CT and routine 2.5-mm thin collimation. *Radiology* 1998; 209:417-26.
 44. *Baron R.L., Oliver JH 3rd, Dodd GD 3rd, Nalesnik M., Holbert B.L., Carr B.* Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast-enhanced, helical CT. *Radiology* 1996; 199:505-11.
 45. *Brancatelli G., Federle M.P., Grazioli L., Carr B.I.* Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: C.T., clinical, and pathologic findings in 39 U.S. residents. *Radiology* 2002; 222:89-94.
 46. *Iannaccone R., Piacentini F., Murakami T., Paradis V., Belghiti J., Hori M., Kim T., Durand F., Wakasa K., Monden M., Nakamura H., Passariello R., Vilgrain V.* Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: helical CT and MR imaging findings with clinical-pathologic comparison. *Radiology* 2007; 243:422-30.
 47. *Tublin M.E., Dodd G.D. 3rd, Baron R.L.* Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:719-23.
 48. *Glockner J.F.* Hepatobiliary MRI: current concepts and controversies. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25:681-95.

49. Teefey S.A., Hildeboldt C.C., Dehdashti F., Siegel B.A., Peters M.G., Heiken J.P., Brown J.J., McFarland E.G., Middleton W.D., Balfe D.M., Ritter J.H. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of C.T., MR imaging, U.S., and PET. *Radiology* 2003; 226:533-42.
50. Semelka R.C., Helmberger T.K. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001; 218:27-38.
51. Bellin M.F. MR contrast agents, the old and the new. *Eur J Radiol* 2006; 60:314-23.
52. Gandhi S.N., Brown M.A., Wong J.G., Aguirre D.A., Sirlin C.B. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics* 2006; 26:1621-36.
53. Ariff B., Lloyd C.R., Khan S., Shariff M., Thillainayagam A.V., Bansi D.S., Khan S.A., Taylor-Robinson S.D., Lim A.K. Imaging of liver cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15:1289-300.
54. Kudo M. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma: recent progress. *Oncology* 2011; 81, suppl. 1:73-85.
55. Murakami T., Imai Y., Okada M., Hyodo T., Lee W.J., Kim M.J., Kim T., Choi B.I. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: toward improved treatment decisions. *Oncology* 2011; 81, suppl. 1:86-99.
56. Chow L.C., Bammer R., Moseley M.E., Sommer F.G. Single breath-hold diffusion-weighted imaging of the abdomen. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18:377-82.
57. Namimoto T., Yamashita Y., Sumi S., Tang Y., Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997; 204:739-44.
58. Taouli B., Vilgrain V., Dumont E., Daire J.L., Fan B., Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003; 226:71-8.
59. Meikle S.R., Dahlbom M. Positron emission tomography (PET). In: *PJ Ell, SS Gambhir*, eds. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2004:1827-43.
60. Choi B.Y., Nguyen M.H. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:401-12.
61. Blechacz B., Gores G.J. Positron emission tomography scan for a hepatic mass. *Hepatology* 2010 Dec; 52(6):2186-91.
62. Trojan J., Schroeder O., Raedle J., Baum R.P., Herrmann G., Jacobi V., Zeuzem S. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3314-9.
63. Khan M.A., Combs C.S., Brunt E.M., Lowe V.J., Wolverson M.K., Solomon H., Collins B.T., di Bisceglie A.M. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32:792-7.
64. Park J.W., Kim J.H., Kim S.K., Kang K.W., Park K.W., Choi J.I., Lee W.J., Kim C.M., Nam B.H. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2008; 49:1912-21.
65. Ho C.L., Yu S.C., Yeung D.W. 11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J Nucl Med* 2003; 44:213-21.
66. Ayyappan A.P., Jhaveri K.S. CT and MRI of hepatocellular carcinoma: an update // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Apr; 10(4):507-19.
67. Mita K., Kim S.R., Kudo M., Imoto S., Nakajima T., Ando K., Fukuda K., Matsuoka T., Maekawa Y., Hayashi Y. Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm. *World J Gastroenterol* 2010 Sep 7; 16(33):4187-92.
68. Khan S.A., Davidson B.R., Goldin R., Pereira S.P., Rosenberg W.M., Taylor-Robinson S.D., Thillainayagam A.V., Thomas H.C., Thursz M.R., Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51, suppl. 6:1-9.
69. Colombo M., de Franchis R., del Ninno E., Sangiovanni A., de Fazio C., Tommasini M., Donato M.F., Piva A., di Carlo V., Dioguardi N. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325:675-80.
70. Okuda K. Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1986; 6:729-38.
71. Vilana R., Llovet J.M., Bianchi L., Sanchez M., Pagés M., Sala M., Gilibert R., Nicolau C., Garcia A., Ayuso C., Bruix J., Bru C. Contrast-enhanced power Doppler sonography and helical computed tomography for assessment of vascularity of small hepatocellular carcinomas before and after percutaneous ablation. *J Clin Ultrasound* 2003; 31:119-28.
72. Giorgio A., Ferraioli G., Tarantino L., de Stefano G., Scala V., Scarano F., Coppola C., del Visco L. Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1319-26.
73. Gaiani S., Celli N., Piscaglia F., Cecilioni L., Losinno F., Giangregorio F., Mancini M., Pini P., Fornari F., Bolondi L. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *J Hepatol* 2004; 41:421-6.
74. Fracanzani A.L., Burdick L., Borzio M., Roncalli M., Bonelli N., Borzio F., Maraschi A., Fiorelli G., Fargion S. Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001; 34:1109-12.
75. Peterson M.S., Baron R.L., Marsh JW Jr, Oliver J.H 3rd, Confer S.R., Hunt L.E. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. *Radiology* 2000; 217:743-9.
76. Hussain S.M., Zondervan P.E., IJzermans J.N., Schalm S.W., de Man R.A., Krestin G.P. Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22:1023-36; discussion 1037-9.
77. Jeong Y.Y., Yim N.Y., Kang H.K. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver with helical CT and MRI: imaging spectrum and pitfalls of cirrhosis-related nodules // *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:1024-32.
78. Goshima S., Kanematsu M., Matsuo M., Kondo H., Yokoyama R., Hoshi H., Moriyama N. Early-enhancing nonneoplastic lesions on gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the liver following partial hepatectomy. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:66-74.
79. Jeong Y.Y., Mitchell D.G., Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:1327-34.
80. Yoo H.J., Lee J.M., Lee J.Y., Kim S.H., Kim S.J., Han J.K., Choi B.I. Additional value of SPIO-enhanced MR imaging for the noninvasive imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver. *Invest Radiol* 2009 Dec; 44(12):800-7.
81. Colli A., Fraquelli M., Casazza G., Massironi S., Colucci A., Conte D., Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(3):513-23.
82. Kondo H., Kanematsu M., Hoshi H., Murakami T., Kim T., Hori M., Matsuo M., Nakamura H. Preoperative detection of malignant hepatic tumors: comparison of combined methods of MR imaging with combined methods of CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:947-54.
83. Krinsky G.A., Lee V.S., Theise N.D., Weinreb J.C., Morgan G.R., Diflo T., John D., Teperman L.W., Goldenberg A.S. Transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis: sensitivity of magnetic resonance imaging. *Liver Transpl* 2002; 8(12):1156-64.

84. *Burrel M., Llovet J.M., Ayuso C., Iglesias C., Sala M., Miquel R., Caralt T., Ayuso J.R., Solé M., Sanchez M., Brú C., Bruix J.* MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38(4):1034-42.
85. *Noguchi Y., Murakami T., Kim T., Hori M., Osuga K., Kawata S., Kumano S., Okada A., Sugiura T., Nakamura H.* Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic MR imaging with dynamic double arterial phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(2):455-60.
86. *Krinsky G.A., Lee V.S., Theise N.D., Weinreb J.C., Rofsky N.M., Diflo T., Teperman L.W.* Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology* 2001; 219(2):445-54.
87. *Tomemori T., Yamakado K., Nakatsuka A., Sakuma H., Matsumura K., Takeda K.* Fast 3D dynamic MR imaging of the liver with MR SmartPrep: comparison with helical CT in detecting hypervascular hepatocellular carcinoma. *Clin Imaging* 2001; 25(5):355-61.
88. *Libbrecht L., Bielen D., Verslype C., Vanbeckevoort D., Pirenne J., Nevens F., Desmet V., Roskams T.* Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002; 8(9):749-61.
89. *De Lédinghen V., Laharie D., Lecesne R., Le Bail B., Winnock M., Bernard P.H., Saric J., Couzigou P., Balabaud C., Bioulac-Sage P., Drouillard J.* Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? a prospective study of 88 nodules in 34 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(2):159-65.
90. *Rode A., Bancel B., Douek P., Chevallier M., Vilgrain V., Picaud G., Henry L., Berger F., Bizollon T., Gaudin J.L., Ducerf C.* Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25(3):327-36.
91. *Noguchi Y., Murakami T., Kim T., Hori M., Osuga K., Kawata S., Okada A., Sugiura T., Tomoda K., Narumi Y., Nakamura H.* Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma by dynamic magnetic resonance imaging with double-echo chemical shift in-phase and opposed-phase gradient echo technique: comparison with dynamic helical computed tomography imaging with double arterial phase. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26(6):981-7.
92. *Sangiovanni A., Manini M.A., Iavarone M., Romeo R., Forzenigo L.V., Fraquelli M., Massironi S., Della Corte C., Ronchi G., Rumi M.G., Biondetti P., Colombo M.* The diagnostic and economic impact of contrast imaging technique in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010 May; 59(5):638-44.

Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения?

С. Н. Бацких

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

Interferon-free therapy of chronic hepatitis C: replacement of medications or new treatment paradigm?

S.N. Batskikh

Federal budget institution of science «Central research institute of epidemiology» of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance, Moscow, Russia

Цель обзора. Критическая оценка безинтерфероновых схем *противовирусной терапии* (ПВТ) *хронического гепатита С* (ХГС) на основании анализа данных клинических исследований.

Основные положения. Безинтерфероновые варианты лечения ХГС имеют определенные преимущества над схемами терапии, включающими интерферон- α . Монотерапия препаратами с прямым воздействием на вирус менее эффективна по сравнению с их комбинированным применением. Комбинирование агентов с прямым противовирусным действием значительно снижает риск резистентности, увеличивая вероятность эрадикации вируса. Роль рибавирина при различных безинтерфероновых режимах терапии нуждается в уточнении.

Заключение. Новые варианты ПВТ, предусматривающие комбинированное применение препаратов с прямым противовирусным действием (без использования интерферона и рибавирина), позволят существенно упростить схемы, сократить сроки и повысить эффективность лечения у всех категорий пациентов. Такие варианты терапии можно считать новой парадигмой лечения ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, интерферон- α , рибавирин, ингибиторы протеазы, ингибиторы полимеразы, резистентность.

The aim of review. A critical estimation of interferon-free modes of *antiviral therapy* (AVT) of *chronic hepatitis C* (CHC) according to the analysis of clinical studies.

Key points. Interferon-free variants of CHC treatment have certain advantages over modes of interferon- α based treatment. Monotherapy by drugs with direct action on virus is less effective in comparison to combined application. Combination of agents with direct antiviral effect considerably reduces risk of resistance, increasing probability of virus eradication. The role of ribavirin at various interferon-free modes of treatment requires specification.

Conclusion. New variants of the AVT providing combined application of agents with direct antiviral action (without interferon and ribavirin), will allow to simplify algorithms principally, decrease terms and improve efficacy of treatment in all categories of patients. Such variants of therapy can be considered as a new paradigm of CHC treatment.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, interferon α , ribavirin, protease inhibitors, polymerase inhibitors, resistance.

Бацких Сергей Николаевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Контактная информация: zdoc@mail.ru; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
Batskikh Sergey N — MD, research associate, Federal budget institution of science «Central research institute of epidemiology» of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance. Contact information: zdoc@mail.ru; 111123, Moscow, Novogireyevskaya street, 3a.

Эффективность *противовирусной терапии* (ПВТ) *хронического гепатита С* (ХГС) за два последних десятилетия возросла практически на порядок, приблизившись к абсолютным показателям. Однако на данный момент высокая результативность новых способов лечения ХГС сочетается с их недостаточной безопасностью. Широкий спектр и высокая частота развития *нежелательных явлений* (НЯ), связанных с применением *пегилированного интерферона-α* (PegIFN α) и *рибавирина* (RBV), составляющих основу большинства схем ПВТ, обуславливают необходимость поиска более безопасных вариантов лечения.

Подходы к терапии ХГС эволюционируют настолько быстрыми темпами, что безинтерфероновые схемы ПВТ, казавшиеся еще вчера далеким будущим, становятся реальностью. В связи с этим важным и своевременным представляется поиск ответа на вопрос, что в глобальном смысле представляют собой новые способы лечения — простую замену одних препаратов на другие (более эффективные и безопасные) или реализуемый таким образом принципиально новый подход к лечению ХГС. Рассуждения автора на данную тему и его точка зрения приведены в этой статье.

Потенциальные «мишени» для противовирусных препаратов

В терапии больных ХГС для лекарственных средств существуют две основные «мишени» — организм человека и вирус. На первую «мишень» направлено действие препаратов интерферона- α (стандартный IFN α , PegIFN α), терапевтических вакцин, ингибиторов различных белков «хозяина» (Miravirsin, Alisporivir, Cyclosporin A, NIM811, SCY-465, SCY-635, ITX5061 и др.). Вторая мишень «находится под прицелом» противовирусных агентов прямого действия — *direct-acting antiviral* (DAA). Еще один важный компонент большинства схем ПВТ — рибавирин, вероятно, оказывает влияние как на организм больного, так и на вирус.

Поскольку на данный момент терапевтические вакцины и ингибиторы белков «хозяина» не доказали своей достаточной эффективности и безопасности, современные схемы лечения ХГС включают в себя (в различных сочетаниях) PegIFN α , RBV и DAA.

Препараты интерферона- α , обладая иммуностимулирующими и иммуномодулирующими свойствами, инициируют последовательность внутриклеточных реакций с индукцией определенных ферментов, что приводит к подавлению репликации *вируса гепатита С* (ВГС) в инфицированных клетках, ингибированию пролиферации клеток, усилению

фагоцитарной активности макрофагов и специфичной цитотоксичности лимфоцитов в отношении клеток-мишеней.

DAA непосредственно ингибируют различные ферменты и другие белки вируса, необходимые ему для размножения.

Рибавирин, вероятно, оказывает иммуномодулирующее действие на организм, а также подавляет репликацию РНК ВГС.

Эволюция противовирусной терапии хронического гепатита С

Более 15 лет прошло с появления схем ПВТ ХГС, представляющих собой комбинацию препаратов интерферона- α (стандартного или пегилированного) с рибавирином (рис. 1). Такой способ лечения, оказывающий преимущественное воздействие на иммунную систему организма больного, имеет скромную эффективность, особенно у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1.

С внедрением в 2011 г. в клиническую практику препаратов, обладающих прямым противовирусным действием, ингибиторов вирусной протеазы 1-го поколения (телапревира и боцепревира) под «прицел» более тщательно была взята вторая «мишень» (вирус), а частота *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) у больных с ВГС генотипа 1 возросла примерно на 1,5 раза.

В 2013 г. за рубежом были зарегистрированы новые DAA: ингибитор вирусной протеазы 2-го поколения — симепревир и нуклеотидный ингибитор полимеразы ВГС — софосбувир, что привело не только к очередному приросту эффективности лечения, но и появлению безинтерфероновых вариантов ПВТ для отдельных категорий больных [1, 2]. В частности, для пациентов с ВГС генотипов 2 и 3 был предложен режим лечения комбинацией софосбувира с рибавирином в течение 12 и 24 недель соответственно.

Первые безинтерфероновые схемы ПВТ, хотя и позволили максимально сместить «центр тяже-

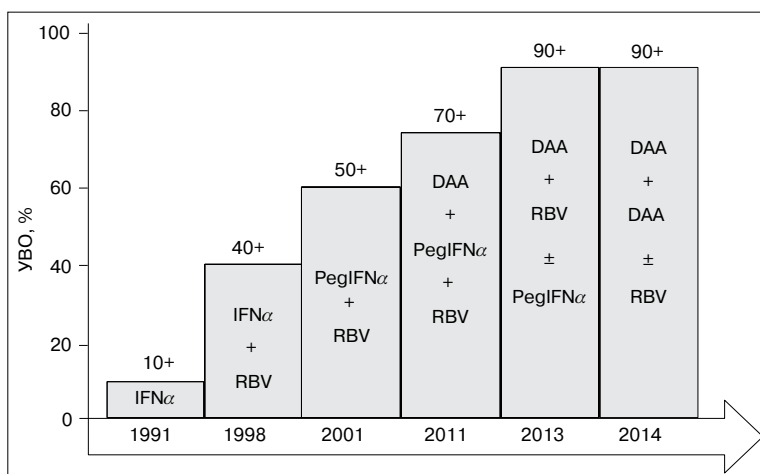


Рис. 1. Эволюция противовирусной терапии хронического гепатита С

сти» воздействия в сторону вируса, но, учитывая использование в них препарата с иммуномодулирующим эффектом (рибавирин), не изменили подход к лечению ХГС.

Принципиально новым подходом к ПБТ, очевидно, можно считать схемы, предложенные в 2014 г. и предусматривающие использование только ДАА с полным отказом от применения иммуномодуляторов. Так, для больных ХГС, инфицированных вирусом генотипа 1, экспертами AASLD и EASL рекомендуется 12-недельный курс терапии софосбувиром с симепревиrom. Аналогичная схема лечения предлагается европейскими специалистами для пациентов с вирусом генотипа 4. Для больных, инфицированных вирусом генотипов 1, 3 и 4, экспертами EASL рекомендуется также комбинация софосбувира с даклатасвиром. Во всех перечисленных схемах ПБТ не только PegIFN α , но и RBV не является обязательным компонентом [3, 4].

Основные характеристики препаратов и схем противовирусной терапии

Учитывая впечатляющий прогресс в области создания средств для лечения гепатита С и продолжающуюся активную работу в данном направлении, появление в ближайшем будущем противовирусного средства с идеальными характеристиками представляется вполне реальным. Когда появится такое лекарство, точно предсказать пока невозможно, однако сформулировать требования к «идеальному препарату» для лечения ХГС уместно уже сегодня.

Такой препарат, очевидно, должен обладать абсолютной эффективностью и высокой безопасностью: позволять добиваться эрадикации ВГС в 100% случаев независимо от генотипа вируса, стадии фиброза и генетических особенностей пациента, не вызывать НЯ и межлекарственных взаимодействий. Он должен быть удобен в применении: приниматься внутрь 1 раз в сутки в течение короткого периода времени (лучше единожды). И, естественно, должен быть доступным для больного.

Сопоставляя с «идеалом» существующие сегодня препараты и схемы ПБТ ХГС, легко обнаружить значительные различия. К сожалению, рекомендованные на данный момент противовирусные средства имеют массу серьезных недостатков.

Основными недостатками препаратов интерферона- α , очевидно, являются их ограниченная эффективность, парентеральный способ введения, а также широкий спектр и высокая частота вызываемых НЯ. Недостаточная эффективность данной группы лекарственных средств обусловлена прежде всего изби-

рательной чувствительностью людей к действию интерферона- α . Специалисты уже довольно неплохо научились определять эту чувствительность, прогнозируя таким образом вероятную эффективность ПБТ. Одним из инструментов для этого служит исследование однонуклеотидного полиморфизма (SNP) участка 19 хромосомы, расположенного рядом с геном IL-28B в локусе rs12979860. Этот тест помогает спрогнозировать ответ на лечение как PegIFN α с RBV, так и на трехкомпонентные схемы ПБТ (с добавлением теллапревира или боцепревира).

У больных, имеющих генотип CC (IL-28B), наблюдается наиболее высокая эффективность терапии, сопоставимая при двух- и трехкомпонентных схемах. Пациенты с генотипами, отличными от CC (CT или TT), как показано в исследованиях IDEAL, SPRINT-2 и ADVANCE, выздоравливают достоверно реже [5–7] – рис. 2.

Спрогнозировать ответ на терапию, включающую препарат интерферона- α , помогают и некоторые схемы лечения. В частности, схема ПБТ с так называемой «вводной фазой», предусматривающая начало лечения комбинацией PegIFN α и RBV в течение 4 недель с последующим добавлением ДАА (боцепревира), позволяет (по степени снижения за этот период вирусной нагрузки от ее исходного уровня) выявить лиц с высокой чувствительностью к интерферону и потенциальных «неответчиков» на терапию [8, 9].

Однако, несмотря на доступность и простоту методов определения чувствительности пациентов к действию интерферона- α , способов ее модификации (повышения) пока не существует. Вероятно, своеобразный «потолок» возможностей влияния на иммунную систему организма больного ХГС уже достигнут.

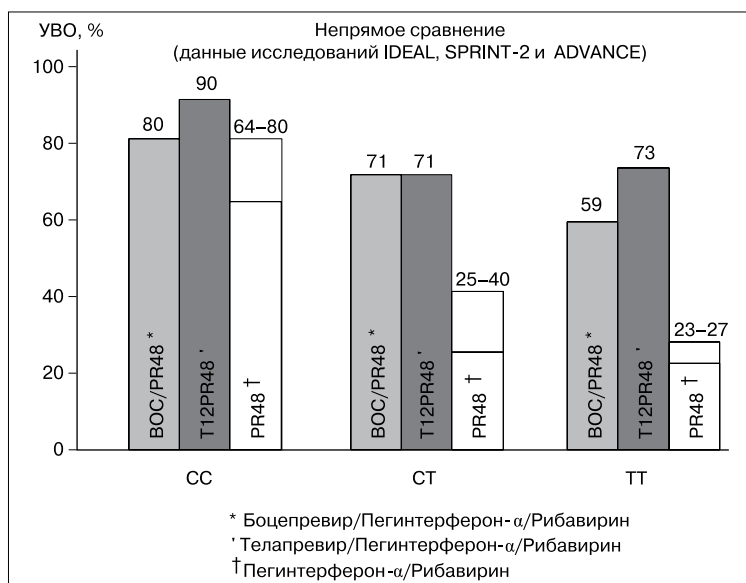


Рис. 2. Генотипы IL-28B (rs12979860) и эффективность противовирусной терапии

Безусловно, уникальным препаратом из арсенала противовирусных средств является рибавирин. Его не вполне ясный механизм действия (предположительно — иммуномодулирующее влияние на организм больного и подавление репликации РНК ВГС) [10, 11] в синергизме с работой других противовирусных препаратов позволяет значительно повышать эффективность ПВТ. При этом существенными недостатками рибавирин являются: слабость противовирусного влияния, значительность вызываемых НЯ и тератогенность.

Ингибиторы вирусной протеазы 1-го поколения (телапревир и боцепревир) также далеки от «идеала», что обусловлено рядом обстоятельств, к которым можно отнести: избирательность действия (только на вирус генотипа 1), недостаточную мощность и профиль резистентности, диктующие необходимость комбинации с PegIFN α и RBV, а также высокий риск НЯ и межлекарственных взаимодействий. Основными «слабыми местами» ингибиторов протеазы 2-го поколения, в частности симепревира, являются: отсутствие активности в отношении ВГС генотипа 3 и также значительный риск НЯ и межлекарственных взаимодействий (табл. 1). Общий недостаток указанных выше лекарственных средств (пожалуй, за исключением рибавирина и стандартного интерферона- α) — ограниченная доступность для больных в силу высокой стоимости. Очевидные недостатки существующих препаратов и схем противовирусной терапии диктуют необходимость поиска новых вариантов лечения хронического гепатита С.

Проблемы эффективности при монотерапии препаратами прямого действия

При сравнении профилей противовирусных агентов прямого действия (см. табл. 1), наряду со слабостью характеристик ингибиторов протеазы 1-го поколения, обращает на себя внимание класс DAA с отличными качествами,

а именно — нуклеоз(т)идные ингибиторы NS5B полимеразы.

Исходя из великолепных характеристик данной группы DAA, легко предположить, что приема только одного препарата этого класса будет достаточно для достижения эрадикации вируса у больного ХГС. На практике, однако, подобный подход не оправдывает ожиданий. Применение нуклеоз(т)идных ингибиторов вирусной полимеразы, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с рибавирином, дает достаточно скромные результаты.

В исследовании QUANTUM ингибиторы полимеразы (софосбувир и GS-0938) продемонстрировали скудные показатели эффективности. В группах больных ($\frac{3}{4}$ из которых составляли пациенты с вирусом генотипа 1), получавших софосбувир в комбинации с рибавирином в течение 12 и 24 недель, частота устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после окончания лечения (УВО₁₂) составила 56 и 52% соответственно. Монотерапия ингибитором полимеразы GS-0938 на протяжении 1–9 недель позволила достичь УВО₁₂ только в 18% случаев [13].

В исследовании ELECTRON больные ХГС, инфицированные вирусом генотипа 1, в одной из групп в течение 12 недель получали терапию софосбувиром и рибавирином. УВО₁₂ достигли всего 84% из числа пациентов, ранее не получавших ПВТ, и лишь 10% лиц с нулевым ответом на предыдущий курс лечения [14].

24-недельный курс терапии софосбувиром с рибавирином у больных, инфицированных ВГС генотипа 1, в исследовании SPARE завершился УВО у 48% пациентов, получавших рибавирин в фиксированной дозе (600 мг/сут) и у 68% — при дозировке рибавирина по массе тела [15].

Накопленный к настоящему моменту опыт ПВТ указывает на то, что наиболее вероятной причиной неудач при безинтерфероновых вариантах лечения

Таблица 1

Сравнение профилей противовирусных агентов прямого действия (адаптировано по [12])

Характеристики	Классы препаратов				
	Ингибиторы протеазы 1-го поколения	Ингибиторы протеазы 2-го поколения	Ингибиторы NS5A	Нуклеоз(т)идные ингибиторы NS5B	Ненуклеоз(т)идные ингибиторы NS5B
Пангенотипическая эффективность	☹	☺	☺	☺	☺
Противовирусное действие	☹	☺	☺	☺	☹
Нежелательные явления	☹	☺	☺	☺	☹
Межлекарственные взаимодействия	☹	☺	☺	☺	☹
Профиль резистентности	☹	☺	☺	☺	☹

является резистентность вируса к воздействию ДАА. Под «противовирусным прессингом» препарата происходит элиминация чувствительных штаммов ВГС с селекцией и последующим развитием его устойчивых вариантов. Клиническим эквивалентом этого может являться как вирусологический прорыв в ходе ПВТ, так и рецидив репликации ВГС после окончания лечения.

Вирусная резистентность и эффективность терапии с ДАА

С появлением препаратов, обладающих принципиально новым механизмом действия (непосредственным влиянием на ВГС) возникла и новая проблема — вирусная резистентность, что обусловлено формированием мутаций, в результате которых вирус изменяет свои свойства, а противовирусный препарат теряет эффективность.

Устойчивость вируса к воздействию ДАА играет важную роль (хотя и меньшую, чем чувствительность к интерферону) при неэффективности схем ПВТ, сочетающих PegIFN α с противовирусным агентом прямого действия, и является основной причиной неудач при безинтерфероновых вариантах лечения.

В многочисленных клинических исследованиях показано, что у большинства пациентов, не достигших УВО в результате терапии с применением ДАА как в сочетании с PegIFN α [16–20], так и в безинтерфероновых схемах [21–23], обычно выявляются мутации, обуславливающие устойчивость ВГС к действию препарата.

Формирование вирусной резистентности зависит от характеристик препарата, особенностей вируса и от некоторых качеств самого пациента.

Важной характеристикой любого препарата прямого противовирусного действия является его генетический барьер к резистентности, определяющийся количеством аминокислотных замен, необходимых вирусу для приобретения устойчивости. Если для формирования последней достаточно лишь одной замены, то препарат считается имеющим низкий генетический барьер к резистентности, в то время как необходимость трех или более замен представляется как высокий генетический барьер.

Варианты вируса с многочисленными аминокислотными заменами обычно репликативно менее активны, поэтому вероятность их существования в значительном количестве до начала ПВТ невелика. В связи с этим препараты с высоким генетическим барьером имеют меньше шансов столкнуться с клинически значимой резистентностью и потенциально более эффективны.

Одним из основных свойств вируса является его способность выживать и активно размножаться в организме. Для формирования клинически значимой резистентности устойчивые к действию ДАА варианты вируса должны быть способны

заполнить собой пространство, освобожденное диким типом ВГС под влиянием ПВТ. Поэтому штаммы вируса, обладающие высокой устойчивостью к действию препарата, но репликативно «бедные» клинически не столь значимы в плане успешности лечения по сравнению с вариантами ВГС, менее устойчивыми к терапии, но способными на ее фоне активно размножаться.

Непременным условием эффективного воздействия на ВГС является достаточная концентрация противовирусного препарата в организме. При адекватном количестве действующего вещества подавляется репликация не только дикого штамма ВГС, но и его менее чувствительных к терапии вариантов. В связи с этим при проведении ПВТ с применением ДАА особое значение имеют приверженность больного к лечению и точное соблюдение им схемы терапии.

Важной особенностью, касающейся формирования устойчивости к ДАА, являются различия в профиле резистентности в зависимости от субтипа ВГС.

Опыт ПВТ с ингибиторами протеазы 1-го поколения указывает на то, что субтип 1b вируса ассоциируется с более низким уровнем селекции резистентных вариантов и лучшим ответом на терапию, чем субтип 1a [16, 17, 24–26]. Причиной этого может служить разница в количестве нуклеотидных замен, необходимых для формирования некоторых мутаций устойчивости. Например, для формирования мутации в 155-м кодоне NS3/4A протеазы вируса, ассоциирующейся со значительным снижением чувствительности к действию ингибиторов протеазы, для субтипа 1a ВГС требуется только одна нуклеотидная замена, в то время как для субтипа 1b их необходимо две [27] (рис. 3).

Аналогичные закономерности относительно селекции резистентных вариантов и эффективности лечения в зависимости от субтипа вируса наблюдаются при проведении ПВТ и с другими

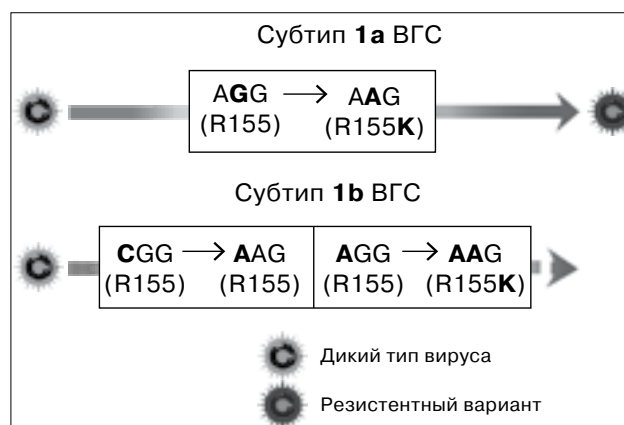


Рис. 3. Формирование мутации устойчивости в 155-м кодоне протеазы у различных субтипов вируса

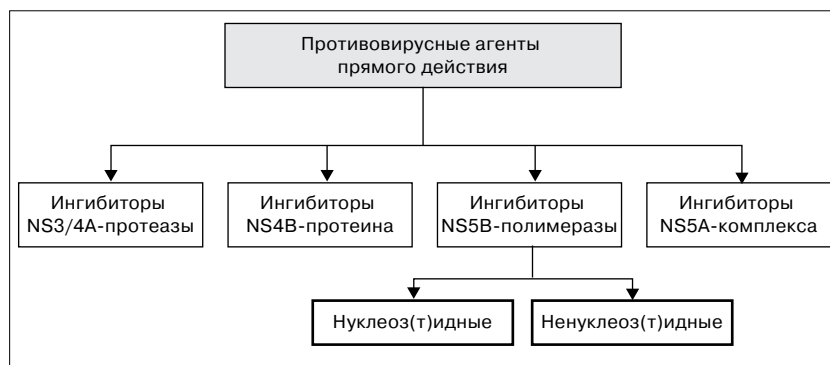


Рис. 4. Классификация противовирусных препаратов прямого действия

ДАА — ингибиторами протеазы 2-го поколения [2, 18, 28, 29], ингибиторами NS5A-комплекса [30–33] и ненуклеоз(т)идными ингибиторами полимеразы [34–36].

Классификация противовирусных препаратов прямого действия и возможности их комбинированного применения

Уменьшить вероятность развития резистентности и повысить эффективность ПВТ позволяет комбинированное применение агентов с прямым воздействием на вирус. Добавление к ДАА еще одного (или нескольких) препаратов с аналогичными фармакотерапевтическими свойствами дает возможность значительно повысить генетический барьер, существенно увеличив таким образом вероятность эрадикации ВГС.

Учитывая широкий спектр ДАА и их различные точки приложения относительно вируса (рис. 4), сочетания препаратов могут быть разнообразными.

Одной из наиболее перспективных представляется комбинация ингибитора NS3/4A протеазы с нуклеоз(т)идным ингибитором полимеразы и ингибитором NS5A-комплекса ВГС.

Такой подход уже успешно реализован на практике. Существует схема ПВТ, состоящая из сочетания ингибитора протеазы АВТ-450

(Veguprevir), бустированного ритонавиром, с ингибитором NS5A-комплекса АВТ-267 (Ombitasvir) и ингибитором полимеразы АВТ-333 (Dasabuvir). Описанную комбинацию трех ДАА неофициально принято называть «3D-терапией». *In vitro* даже небольшие концентрации этих трех препаратов, действуя одновременно, не позволяют выживать резистентным колониям ВГС генотипа 1.

Сочетанное применение препаратов с различными точками приложения относительно вируса, реализованное в 3D-схемах ПВТ, сводит до минимума его шансы на выживание в организме больного. Многочисленные клинические исследования (в том числе фазы III) продемонстрировали впечатляющие результаты эффективности короткого (12-недельного) курса 3D-терапии у различных категорий пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1 (табл. 2) [37].

Таблица 2

Эффективность 3D-схем противовирусной терапии по данным клинических исследований III фазы

Исследование (продолжительность терапии)	Категория пациентов	Режим терапии	УВО ₁₂
PEARL-II (12 недель)	Безуспешно леченные, генотип 1b ВГС (n=179)	3D-терапия + RBV (n=88)	97% (85/88)
		3D-терапия (n=91)	100% (91/91)
PEARL-III (12 недель)	Не леченные, генотип 1b ВГС (n=419)	3D-терапия + RBV (n=210)	99% (209/210)
		3D-терапия (n=209)	99% (207/209)
PEARL-IV (12 недель)	Не леченные, генотип 1a ВГС (n=305)	3D-терапия + RBV (n=100)	97% (97/100)
		3D-терапия (n=205)	90% (185/205)
TURQUOISE-II (12 и 24 недели)	Не леченные и безуспешно леченные (генотип 1 ВГС) с компенсированным циррозом (n=380)	3D-терапия + RBV, 12 недель (n=208)	92% (191/208)
		3D-терапия + RBV, 24 недели (n=172)	96% (165/172)
SAPPHIRE-I (12 недель)	Не леченные, генотип 1 ВГС (n=631)	3D-терапия + RBV (n=473)	96% (455/473)
SAPPHIRE-II (12 недель)	Безуспешно леченные, генотип 1 ВГС (n=394)	3D-терапия + RBV (n=297)	96% (286/297)

Показана также высокая безопасность новых вариантов ПВТ. Во всех указанных исследованиях случаи прекращения лечения из-за нежелательных явлений были крайне редки (от 0 до 2,3%), в том числе у пациентов с циррозом печени. Чаще других НЯ отмечались: утомляемость, головная боль и тошнота.

Влияние рибавирина на эффективность и безопасность 3D-терапии

Несмотря на большое количество создаваемых в последние годы лекарственных препаратов для лечения ХГС, обязательным компонентом большинства схем ПВТ остается рибавирин. В ряде исследований оценена эффективность и безопасность 3D-терапии при ее сочетании с RBV.

Весьма интересные данные были получены в исследовании IIb фазы AVIATOR [38]. Варианты лечения с применением только 3D-терапии в группе не леченных ранее больных, инфицированных ВГС генотипа 1, продемонстрировали значимо лучшие показатели безопасности по сравнению с наблюдавшимися при добавлении RBV к 3D-схеме ПВТ. Нежелательные явления у пациентов, получавших вместе с 3D-терапией еще и RBV, встречались существенно чаще (табл. 3).

Вместе с тем сочетание 3D-режима с RBV позволяло добиваться достоверно более высокой эффективности лечения. В группе не леченных ранее пациентов частота достижения УВО при использовании данного варианта составила 96% по сравнению с 89% у лечившихся только в режиме 3D-терапии.

Описанные закономерности в виде повышения эффективности лечения ценой роста нежелательных явлений при добавлении RBV к 3D-схеме ПВТ кажутся на первый взгляд непреодолимой преградой. При детальном рассмотрении, однако, оказывается, что значимое увеличение частоты

УВО наблюдается при добавлении RBV только у лиц, инфицированных субтипом 1a ВГС. Для больных ХГС с субтипом 1b такой зависимости не прослеживается.

В исследовании AVIATOR у не леченных ранее пациентов с вирусом субтипа 1a частота УВО составила 83% в группе получавших только 3D-режим терапии и 94% в случае сочетания 3D-терапии с RBV. При этом эффективность лечения у инфицированных субтипом 1b, независимо от сочетания 3D-схем ПВТ с RBV, была абсолютной (УВО был достигнут у всех пациентов, получавших только 3D-терапию, и у всех больных, сочетавших 3D-схему с RBV) [39]. Очевидно, возможность достижения желаемой эффективности 3D-терапии даже без добавления к ней рибавирина (в отличие от больных с субтипом 1a) у лиц, инфицированных субтипом 1b ВГС, связана с описанными выше особенностями профиля резистентности.

Чрезвычайно высокая эффективность 3D-терапии без добавления RBV у пациентов с субтипом 1b вируса подтверждена в клинических исследованиях III фазы PEARL-II и PEARL-III (см. табл. 2). Частота достижения УВО₁₂ в результате 12-недельного курса 3D-терапии (без RBV) в указанных исследованиях у безуспешно леченных и не леченных ранее больных ХГС составила 100 и 99% соответственно [37, 40].

Перспективы противовирусной терапии препаратами прямого действия у отдельных категорий больных

Особенности профиля резистентности и связанная с этим высокая эффективность комбинации DAA у больных с субтипом 1b ВГС позволяет надеяться на появление в перспективе для данной категории пациентов возможности достижения максимального результата меньшими средствами.

Таблица 3

Частота основных нежелательных явлений в зависимости от использования рибавирина в схеме терапии у не леченных ранее больных (исследование AVIATOR), абс. число (%)

Нежелательные явления	Режимы терапии	
	АВТ-450/г АВТ-267 АВТ-333 (n=79)	АВТ-450/г АВТ-267 АВТ-333 RBV (n=79)
Утомляемость	16 (20)	22 (28)
Головная боль	15 (19)	21 (27)
Тошнота	11 (14)	19 (24)
Бессонница	6 (8)	16 (20)
Диарея	13 (16)	10 (13)
Кашель	2 (3)	8 (10)
Повышение уровня билирубина (grade 3 или 4)	0	4 (5)
Прекращение терапии из-за НЯ	0	2 (3)

В исследовании PEARL-I у инфицированных субтипом 1b ВГС продемонстрирована высокая эффективность режимов терапии не только без применения рибавирина, но и без включения в схему ПВТ ингибитора полимеразы [41, 42].

Прием в течение 12 недель комбинации только из двух ДАА — ингибитора протеазы АВТ-450 (Veguprevir), бустированного ритонавиром, с ингибитором NS5А-комплекса АВТ-267 (Ombitasvir) позволил добиться УВО₁₂ у 95% не леченных ранее пациентов и у 90% больных с нулевым ответом на предыдущий курс терапии.

Учитывая тот факт, что в нашей стране лица с субтипом 1b составляют подавляющее большинство в когорте инфицированных ВГС генотипа 1 и доминируют в общей популяции больных ХГС, можно надеяться на появление в ближайшем будущем компактной, простой и высокоэффективной схемы ПВТ для основной массы пациентов.

Заключение

Появление в клинической практике 3D-схем ПВТ, безусловно, будет большим шагом впе-

ред, «качественным скачком» на пути прогресса в лечении больных ХГС. Значительно возрастет эффективность терапии у всех категорий пациентов (в том числе у больных с циррозом печени и у безуспешно леченных ранее лиц). Новые варианты сулят упрощение схемы ПВТ и существенное сокращение сроков ее проведения. Возможность избавиться от заболевания получают пациенты, имеющие противопоказания к интерферону и/или рибавирину.

Высокая эффективность и безопасность новых схем терапии позволяют надеяться на то, что при обеспечении их широкой доступности хронический гепатит С может стать первым инфекционным заболеванием вирусной природы, побежденным не в результате программ вакцинации населения, а путем тотального охвата больных лечением. Несомненно, что такие варианты противовирусной терапии, предусматривающие использование ДАА без применения интерферона и рибавирина, можно считать новой парадигмой лечения хронического гепатита С.

Список литературы

1. *Gilead Sciences I.* Sofosbuvir [package insert]. 2013. Foster City, CA, Gilead Sciences, Inc.
2. *Janssen Therapeutics.* Simeprevir [package insert]. 2013. Titusville, NJ, Janssen Therapeutics.
3. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD. 2014.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2014.
5. *Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S., et al.* Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139(1):120-9.
6. *Poordad F., Bronowicki J.P., Gordon S.C., et al.* IL28B polymorphism predicts virological response in patients with chronic hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir (BOC) combination therapy. *J Hepatol* 2011; 54(suppl 1):6.
7. *Jacobson I.M., Catlett I., Marcellin P., et al.* Telaprevir substantially improves SVR rates across all IL28b genotypes in the advanced trial. *J Hepatol* 2011; 54(suppl 1):542.
8. *Poordad F., McCone J., Bacon B.R., et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1195-206.
9. *Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1207-17.
10. *Te H.S., Randall G., Jensen DM.* Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol (N-Y)*. 2007; 3(3):218-25.
11. *Hofmann W.P., Herrmann E., Sarrazin C., Zeuzem S.* Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms. *Liver Int* 2008; 28(10):1332-43.
12. *Farnik H., Zeuzem S.* New antiviral therapies in the management of HCV infection. *Antivir Ther* 2012; 17:771-83.
13. *Lalezari J.P., Nelson D.R., Hyland R.H., et al.* Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection: the QUANTUM study. *J Hepatol* 2013; 58:346.
14. *Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H., et al.* Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368(1):34-44.
15. *Osinusi A., Meissner E.G., Lee Y.J., et al.* Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(8):804-11.
16. *Barnard R.J., Howe J.A., Ogert R.A., et al.* Analysis of boceprevir resistance associated amino acid variants (RAVs) in two phase 3 boceprevir clinical studies. *Virology* 2013; 444(1-2):329-36.
17. *Sullivan J.C., de Meyer S., Bartels D.J., et al.* Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Clin Infect Dis* 2013; 57(2):221-9.
18. *Jacobson I., Dore G.J., Foster G.R., et al.* Simeprevir (TMC435) with Peginterferon/Ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2013; 58:574.
19. *Poordad F., Mams M.P., Marcellin P., et al.* Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial. *Gastroenterology* 2013; 144:151.
20. *Forns X., Lawitz E., Zeuzem S., et al.* Simeprevir (TMC435) with peg-interferon a-2a/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: efficacy and safety in patient sub-populations in the PROMISE phase III trial. *Hepatology* 2013; 58:737-8.
21. *Gane E.J., Pockros P., Zeuzem S., et al.* Interferon-free treatment with a combination of mericitabine and danoprevir/r with or without ribavirin in treatment-naïve HCV genotype 1-infected patients. *J Hepatol* 2012; 56(suppl. 2):555-6.
22. *Poordad F., Lawitz E., Kowdley K.V., et al.* Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013; 368:45-53.
23. *Jensen D., Brunda M., Elston R., Gane E., et al.* Interferon-free regimen containing setrobuvir (STV) in

- combination with ritonavir-boosted danoprevir (DNVr) and ribavirin (R) with or without mericitabine (MCB) in HCV genotype (G) 1 treatment-naïve patients: interim SVR4 results from the ANNAPURNA study. *Hepatology* 2013; 58(4):741.
24. *Volpe J.M., Choe S.S., Reeves J.D., et al.* Cross-sectional assessment of telaprevir and boceprevir resistance-associated mutations of 500 clinical samples submitted for HCV NS3/4A protease inhibitor drug resistance testing in the US. *Hepatology* 2012; 56(suppl. 1):1007.
 25. *Velazquez C., Macartney M.J., Irish D.N., et al.* The impact of virologic resistance and adherence on treatment failure in a cohort of hepatitis C virus (HCV) infected patients treated with telaprevir (TVR) and boceprevir (BOC). *Hepatology* 2012; 56(suppl. 1):716-7.
 26. *Kuntzen T., Timm J., Berical A., et al.* Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology* 2008; 48:1769-78.
 27. *McCown M.F., Rajyaguru S., Kular S., et al.* GT-1a or GT-1b subtype-specific resistance profiles for hepatitis C virus inhibitors telaprevir and HCV-796. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2129-32.
 28. *Lenz O., Fevery B., Verbinen T., et al.* Resistance analyses of HCV isolates from patients treated with simeprevir in phase IIB/III studies. *Hepatology* 2013; 58:743.
 29. *Ferenci P., Asselah T., Foster G.R., et al.* Faldaprevir plus pegylated interferon alfa-2A and ribavirin in chronic HCV genotype-1 treatment-naïve patients: Final results from startverso1, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:157-8.
 30. *Gao M., Nettles R.E., Belema M., et al.* Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010; 465:96-100.
 31. *Hezode C., Hirschfield G.M., Ghesquiere W., et al.* Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. *Hepatology* 2012; 56(suppl. 1):553.
 32. *Krishnan P., Beyer J., Koev G., et al.* Antiviral activity and resistance profiles for ABT-267, a novel HCV NS5A inhibitor, in vitro and during 3-day monotherapy in HCV genotype-1 (GT1) -infected treatment-naïve subjects. *Hepatology* 2012; 56(suppl. 1):1069.
 33. *Lawitz E.J., Gruener D., Hill J.M., et al.* A phase 1, randomized, placebo-controlled, 3-day, dose-ranging study of GS-5885, an NS5A inhibitor, in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Hepatol* 2012; 57:24-31.
 34. *Lagace L., Cartier M., Laflamme G., et al.* Genotypic and phenotypic analysis of the NS5B polymerase region from viral isolates of HCV chronically infected patients treated with BI 207127 for 5-days monotherapy. *Hepatology* 2010; 52(suppl. 1):1205-6.
 35. *Zeuzem S., Buggisch P., Agarwal K., et al.* The protease inhibitor, GS-9256, and non-nucleoside polymerase inhibitor tegobuvir alone, with ribavirin, or pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C. *Hepatology* 2012; 55:749-758.
 36. *Zhang E.Z., Tigges A., Jiang M., et al.* On behalf of the ZENITH Study Group. Characterization of HCV variants in genotype 1 treatment-naïve patients administered the combination of TVR and VX-222 in DUAL arms of ZENITH study. *J Hepatol* 2012; 56(suppl. 2):468-9.
 37. AbbVie press release 2014 [Accessed 21-03-14].
 38. *Kowdley K.V., Lawitz E., Poordad F., et al.* Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014; 370:222-32.
 39. Supplementary Appendix to: *Kowdley K.V., Lawitz E., Poordad F., et al.* Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014; 370:222-32.
 40. *Ferenci P., Bernstein D., Lalezari J., et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* DOI:10.1056/NEJMoa1402338.
 41. *Lawitz E., Hezode C., Varunok P., et al.* Interferon- and Ribavirin-free Regimen of ABT-450/r + ABT-267 in HCV Genotype 1b-infected Treatment-naïve Patients and Prior Null Responders. *Hepatology* 2013; 58:244.
 42. *Lawitz E.* Interferon- and ribavirin-free regimen of ABT-450/r + ABT-267 in HCV genotype 1b-infected treatment-naïve patients and prior null responders. Oral presentation. American Association for the Study of Liver Diseases: The liver meeting 2013, Nov 1-5, 2013; Washington, DC.

Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России

(Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903)

О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет» им И. М. Сеченова
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia

(Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903)

O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Оценить распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с определением возрастной динамики распределения, соотношения стадий заболевания и значимости клинических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью к терапевтам поликлиник России.

Материал и методы. Первое российское эпидемиологическое исследование-наблюдение DIREG L 01903 по распространенности неалкогольной жировой болезни печени проведено в Российской Федерации в 2007 г. В течение 8 мес в 208 крупных медицинских центрах были обследованы 30 754 пациента (56% женщин, 44% мужчин) в возрасте от 18 до 80 лет, обратившихся за помощью к терапевтам муниципальных поликлиник. Обследование независимо от причины обращения (с субъективными признаками заболевания печени или в отсутствие таковых) включало общеклинические (антропометрические) и лабораторно-инструментальные исследования, такие как определение маркеров гепатитов В и С, печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, липидного спектра крови, уровня глюкозы, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при необходимо-

Aim of investigation. To estimate prevalence non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with assessment of age dynamics of distribution, interrelation of stages and value of clinical cardio-vascular markers in patients addressing for medical aid to physicians of polyclinics of Russia.

Material and methods. First Russian epidemiologic observational study DIREG L 01903 on prevalence of non-alcoholic fatty liver disease was carried out in the Russian Federation in 2007. Overall 30 754 patients (56% of women, 44% of men) in the age of 18 to 80 years who sought medical attention of municipal polyclinics irrespective of the reference reason (either with subjective symptoms of liver disease or in the absence of those) have been investigated in 208 large medical centers for 8 months. Investigation included general (anthropometrical), laboratory and instrumental investigations, such as assessment of hepatitis B and C markers, liver transaminases, gamma-glutamyltranspeptidase, blood lipid spectrum, glucose level, and abdominal ultrasound investigation, if required — esophagogastroduodenoscopy. In 4–6 wks at the second visit of the patient biochemical tests were repeated or supplemented with tests for alkaline phosphatase, bilirubin, albumin, gamma-globulin, serum iron.

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: drapkina@bk.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1

Drapkina Oksana M — MD, PhD, professor of chair of propedeutics of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: drapkina@bk.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1 bld. 1

сти эзофагогастродуоденоскопию. Через 4–6 нед во время второго визита пациента биохимические тесты повторялись или дополнялись исследованием уровня щелочной фосфатазы, билирубина, альбумина, гамма-глобулина, сывороточного железа.

Результаты. Распространенность НАЖБП среди взрослого населения Российской Федерации составила 27%, в том числе 80,3% случаев приходилось на стеатоз печени, 16,8% — на неалкогольный стеатогепатит и 2,9% — на цирроз печени. Частота выявления НАЖБП возрастала к 50 годам. В возрастной группе 50–59 лет распространенность болезни достигала наибольших значений, составляя 31,1% среди всей скрининговой популяции. Была установлена значимость всех исследуемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний ($p < 0,001$). Основными факторами риска, выявленными в популяции больных с НАЖБП, были артериальная гипертензия (69,9%), абдоминальное ожирение (56,2%), гиперхолестеринемия (68,8%).

Выводы. Распространенность НАЖБП среди взрослого населения России очень высокая: практически каждый третий пациент, обратившийся за помощью в поликлинику, имеет одну из нозологических форм данной патологии. В качестве ведущих факторов риска развития болезни были определены метаболический синдром и его компоненты, что еще раз подчеркивает значимость взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и НАЖБП. Вследствие этого, разработку тактики ведения и поиск эффективного лечения необходимо проводить одновременно по двум направлениям — в отношении патологии печени и сердца.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, ожирение, неалкогольный стеатогепатит, артериальная гипертензия, дислипидемия.

Results. The prevalence of NAFLD among adult population of the Russian Federation was 27%, including 80,3% of hepatic steatosis cases, 16,8% — non-alcoholic steatohepatitis and 2,9% — liver cirrhosis. Frequency of NAFLD detection increase by the age of 50. In the age group of 50–59 years the prevalence of disease reached the highest values, making 31,1% among the whole screened population. The impact of all studied risk factors of cardio-vascular diseases ($p < 0,001$) has been found. The major risk factors revealed in NAFLD patients population, were systemic hypertension (69,9%), abdominal obesity (56,2%), hypercholesterolemia (68,8%).

Conclusions. Prevalence of NAFLD among adult population of Russia is very high: almost every third patient who was looking for medical attention in polyclinic, has one of NAFLD-related disease entities. Metabolic syndrome and its components have been determined as leading risk factors of this disease, that once again emphasizes significance of interrelation of cardio-vascular diseases and NAFLD. Therefore, development of management approach and search of effective treatment should be carried out in two directions — for liver and cardiac diseases.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, obesity, non-alcoholic steatohepatitis, systemic hypertension, dyslipidemia.

Сегодня, мы с уверенностью говорим о неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как об отдельном заболевании, патогенетически тесно связанном с инсулинорезистентностью и ожирением [1–3]. Являясь самой распространенной патологией в структуре заболеваний печени, НАЖБП находится в центре внимания не только гастроэнтерологов, но и кардиологов [4].

Такой интерес к проблеме обусловлен существованием тесной ассоциации между наличием НАЖБП и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, что неоднократно было показано в ходе проспективных исследований [5–7]. И это неудивительно, ведь печень в условиях инсулинорезистентности и ожирения становится одновременно и «органом-мишенью», и источником проатерогенных молекул, роль которых в развитии асептического системного воспаления очевидна [1, 8, 9].

Растущий объем результатов исследований, основанных на принципах доказательной медици-

ны, указывает на НАЖБП как на независимый от традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии [10]. Надо отметить, что и прогноз у пациентов с НАЖБП определяется именно состоянием сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что НАЖБП в своем развитии прогрессирует до *цирроза печени* (ЦП) [11], ведущей причиной смерти этой группы больных являются сердечно-сосудистые заболевания [1, 12, 13].

Актуальность проблемы НАЖБП для медицинского сообщества трудно переоценить. Так, в странах Западной Европы распространенность данной патологии в общей популяции составляет приблизительно 20–30% среди взрослого населения [14]. Причем в группе лиц, страдающих ожирением или *сахарным диабетом* (СД) 2-го типа, уровень распространенности болезни увеличивается до 70–90% [1, 8].

К сожалению, Российская Федерация занимает одно из лидирующих положений относительно смертности от кардиоваскулярных причин [15], в то время как четких эпидемиологических данных

по распространенности НАЖБП в российской популяции до сих пор не получено. Сегодняшний день диктует настоятельную необходимость проведения скрининговой программы по определению эпидемиологических особенностей НАЖБП — ее распространенности в РФ и существующих факторах риска.

Сказанное побудило к планированию и проведению эпидемиологического исследования, целью которого было выяснить истинную распространенность НАЖБП среди взрослого населения России с оценкой соотношения стадий заболевания, уровня заболеваемости в различных возрастных группах и определением факторов риска.

Материал и методы исследования

На базе 208 клинических центров РФ было выполнено открытое многоцентровое проспективное исследование-наблюдение DIREG L 01903.

Общая продолжительность исследования составила 8 мес (с марта по ноябрь 2007 г.) с включением в анализ 30754 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в муниципальные поликлиники (независимо от причины обращения — с субъективными признаками заболевания печени или в отсутствие таковых). Каждому больному выполнялось полное клинико-инструментальное обследование с целью уточнения характера поражения печени в соответствии с разработанной скрининговой программой, для реализации которой предполагалось проведение двух визитов к терапевту.

Исходный визит подразумевал клинический осмотр с регистрацией жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра (в том числе антропометрических — рост, масса тела, окружность талии), измерение АД, а также ряд лабораторно-инструментальных исследований. Спектр биохимических анализов включал определение уровней билирубина, *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), глюкозы натощак, липидного спектра — *триглицеридов* (ТГ), *холестерина липопротеидов высокой плотности* (ХС ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности. Инструментальные методы обследования ограничивались электрокардиографией и ультразвуковым сканированием гепатобилиарной зоны, поджелудочной железы и селезенки. Полученные в ходе исследования данные фиксировали в специально разработанных анкетах. Во время второго визита через 4–6 нед при необходимости повторялись биохимические тесты или дополнялись исследованием уровня *щелочной фосфатазы* (ЩФ), билирубина, альбумина, гамма-глобулина, сывороточного железа.

Среди обследованных было 44% мужчин и 56% женщин в возрасте от 18 до 80 лет (средний 47,8

года). Возрастная группа 18–29 лет состояла из 5158 (16,8%) пациентов, 30–39 лет — из 5062 (16,5%), 40–49 лет — из 6520 (21,1%), 50–59 лет — из 6469 (21,0%), 60–69 лет — из 3825 (12,4%), 70–80 лет — из 2693 (8,8%).

НАЖБП диагностировали на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторно-инструментального обследования. Также использовался индекс FLI (fatty liver index), разработанный итальянскими исследователями G. Bedogni и соавт. [16] и рассчитываемый по формуле:

$$FLI = (e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) / (1 + e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) \times 100,$$

где ТГ — триглицериды, ИМТ — индекс массы тела, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ — окружность талии.

FLI индекс, равный 30–60, указывал на высокий риск развития НАЖБП. Заключительным методом диагностики болезни служило ультразвуковое сканирование печени.

Дифференциальный диагноз НАСГ и стеатоза печени основывался на определении клинических признаков патологии печени в комбинации с биохимическими признаками (повышение активности АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ). Диагноз ЦП устанавливали на основании данных анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторно-инструментального обследования (с определением объема и скорости кровотока в воротной вене, скорости кровотока в печеночных и селезеночной венах, наличия коллатерального кровообращения). Тяжесть цирроза оценивали по критериям Child–Pugh.

Проводилось также определение признаков алкогольного поражения печени (ранее установленный диагноз или достоверные данные о среднесуточном потреблении алкоголя в «критических» дозах — 40 г этилового спирта для мужчин и 20 г для женщин), а также признаков вирусных и аутоиммунных гепатитов, токсических поражений печени и генетически обусловленных патологий.

Выявление метаболического синдрома проводилось с использованием рекомендаций Международной диабетической ассоциации (2005 г.) [17]:

- абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин более 94 см, у женщин — более 80 см);
- уровень ТГ более 1,7 ммоль/л (150 мг/дл), уровень ХС ЛПВП у мужчин менее 1,0 ммоль/л, у женщин — менее 1,2 ммоль/л;
- уровень АД выше 130 и 85 мм рт. ст.;
- гликемия натощак более 5,6 ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе.

Основанием для выявления у пациента метаболического синдрома служило наличие основного критерия (абдоминального ожирения) и двух других дополнительных критериев.

Таблица 1

Распространенность НАЖБП, абс. число (%)

Показатель	Общее количество больных (n=30754)	Популяция с НАЖБП (n=8315)
НАЖБП, выявленная в ходе скрининга	8018 (26,1)	8018 (96,4)
НАЖБП, выявленная согласно анамнестическим данным	297 (1,0)	297 (3,6)
Всего ...	8315 (27,0)	8315 (100,0)

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с применением прикладных программ Statistica 6,0 и Statsoft Inc. Для анализа статистической значимости различий количественных показателей, имевших нормальное распределение, использовали *t*-критерий Стьюдента в доверительном интервале более 95%.

Результаты исследования

В программе приняли участие 17 208/30754 (56%) женщин и 13 209/30754 (44%) мужчин, средний возраст которых составил $47,8 \pm 16,4$ года. Большинство обследуемых на момент включения в программу имели постоянную работу — 21 116/30754 (68,7%).

Среди всех включенных в анализ пациентов НАЖБП диагностирована у 8315/30754 (27,0%). В популяции лиц, у которых она была выявлена согласно анамнестическим данным, вошло всего 297/8315 (3,6%) человек, или 297/30754 (1%), в ходе активного скрининга обнаружена у 8018/8315 (96,4%) больных (табл. 1).

Стеатоз отмечен у 6680/8315 (80,3%) пациентов, стеатогепатит — у 1398/8315 (16,8%), ЦП — у 237/8315 (2,9%) — рис. 1. В процессе скрининга стеатоз зарегистрирован у 6406/8315 (77,0%) больных, по анамнестическим данным — у 253/8315 (3,0%), стеатогепатит — соответственно у 1375/8315 (16,5%) и у 44/8315 (0,5%).

В группе НАЖБП заболевание на нецирротической стадии наблюдалось у большинства (8078/8315 (97,1%)) пациентов, на цирротической стадии — у 237/8315 (2,9%).

Распространенность НАЖБП в разных возрастных группах была следующей: 18–29 лет — 287 (3,5%), 30–39 лет — 691 (8,3%), 40–49 лет — 1960 (23,6%), 50–59 лет — 2582 (31,1%), 60–69 лет — 1508 (18,1%), 70–80 лет — 1014 (12,2%). Как видим, болезнь в большинстве случаев отмечалась в возрастной группе 50–59 лет (2582/8315 (31,1%) пациента).

Кроме НАЖБП, в популяции вошедших в анализ пациентов чаще других регистрировались *алкогольная болезнь печени* (АБП) или прием алкоголя в опасных дозах (анамнез) — у 1608/30754 (5,2%) больных и вирусный гепатит/вирусоносительство — у 1617/30754

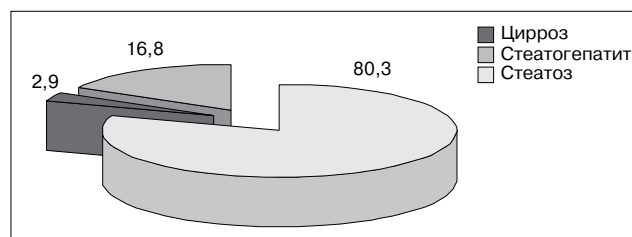


Рис. 1. Структура НАЖБП, %

(5,3%). Примечательно, что НАЖБП в структуре всех выявленных заболеваний печени занимает первое место (рис. 2).

Представляют интерес данные физикального обследования. Ожирение 1-й степени обнаружено у 4827/30754 (15,7%) пациентов, 2-й степени — у 1869/30754 (6,1%) и 3-й степени — у 632/30754 (2,1%). Всего насчитывалось 11 045/30754 (35,9%) пациентов с абдоминальным ожирением — 3075/30754 (10,0%) мужчин и 7970/30754 (25,9%) женщин.

У обследуемых, вошедших в анализ, самыми распространенными факторами риска служили *артериальная гипертензия* (АГ) — 12 864/30754 (41,8%), дислипидемия — 11 573/30754 (37,6%) и абдоминальное ожирение — 11 045/30754 (35,9%).

В популяции пациентов с НАЖБП чаще других отмечались дислипидемия — у 6311/8315 (75,9%), артериальная гипертензия — у 5813/8315 (69,9%)

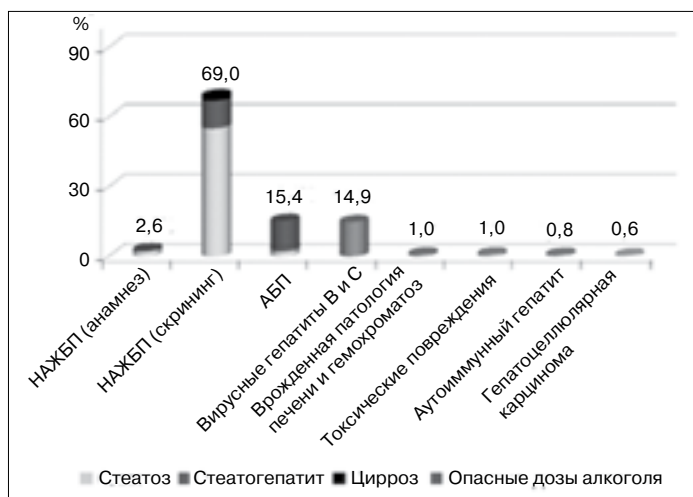


Рис. 2. Структура заболеваний печени с расчетом процентного соотношения от анализируемой популяции пациентов с патологией печени (n=11608)

Таблица 2

Распространенность факторов риска развития НАЖБП среди населения России,
абс. число (%)

Заболевание	Популяция с НАЖБП (n=8315)	Всего (n=30754)
Абдоминальное ожирение:	4671 (56,2)	11045 (35,9)
мужчины	1464 (17,6)	3075 (10,0)
женщины	3207 (38,6)	7970 (25,9)
Ожирение:	4508 (54,2)	7328 (23,8)
1-й степени	2750 (33,1)	4827 (15,7)
2-й степени	1324 (15,9)	1869 (6,1)
3-й степени	434 (5,2)	632 (2,1)
Диабет:		
1-го типа	99 (1,2)	154 (0,5)
2-го типа	1922 (23,1)	2755 (9,0)
Гипергликемия	1723 (20,7)	2569 (8,4)
Женщины в возрасте 45–55 лет	1596 (19,2)	4019 (13,1)
Артериальная гипертензия:	5813 (69,9)	12864 (41,8)
1-й степени	1385 (16,7)	3525 (11,5)
2-й степени	3416 (41,1)	7372 (24,0)
3-й степени	714 (8,6)	1297 (4,2)
Заболевания сердечно-сосудистой системы, кроме АГ	2321 (27,9)	5445 (17,7)
Менопауза:	2914 (35,0)	6407 (20,8)
проводится ЗГТ	278 (3,3)	689 (2,2)
ЗГТ не проводится	2636 (31,7)	5718 (18,6)
Дислипидемия	6311 (75,9)	11573 (37,6)
Гипертриглицеридемия	3908 (47,0)	6482 (21,1)
Пониженный уровень ХС ЛПВП	1478 (17,8)	2445 (8,0)
Гиперхолестеринемия	5717 (68,8)	10291 (33,5)
Метаболический синдром	2644 (31,8)	3950 (12,8)

и гиперхолестеринемия у 5717/8315 (68,8%) — табл. 2.

В ходе анализа была установлена статистическая значимость всех анализируемых факторов риска ($p < 0,001$), при этом по каждому фактору доля пациентов с НАЖБП выше, чем без НАЖБП.

Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенного клинико-эпидемиологического исследования свидетельствуют о высокой распространенности НАЖБП — 27,0% среди взрослого населения Российской Федерации, что приблизительно соответствует уровню выявления этой патологии в западных странах, Японии и США [14, 18, 19].

Надо сказать, что ранее исследований с целью изучения эпидемиологических особенностей НАЖБП у населения различных регионов России не проводилось [20]. Данное эпидемиологическое

исследование — самое крупное в мире. Полученные результаты имеют важное практическое значение для интернистов по ряду причин. Теперь мы знаем ответы на вопросы «кого» и «как» обследовать на предмет выявления НАЖБП. Строго говоря, каждый третий пациент, обратившийся за помощью в учреждение первичного звена здравоохранения, имеет одну из нозологических форм данной патологии.

Следует отметить возрастные особенности распространения заболевания. Наибольшая распространенность НАЖБП была выявлена в группах пациентов от 40 до 70 лет — в среднем около 30%. Однако особенно важным, на наш взгляд, представляется наличие НАЖБП в популяции молодых лиц, что является грозным маркером медико-социального неблагополучия сегодня и даст знать о себе завтра развитием СД 2-го типа и сосудистой патологии [21]. Очевидной становится задача по рациональному подходу к ведению этих пациентов с организацией режима питания и физических

нагрузок, исключением из повседневной жизни курения и других факторов, ухудшающих прогноз [22].

В качестве ведущих факторов риска развития НАЖБП были определены метаболический синдром и его компоненты, что еще раз подчеркивает значимость взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и НАЖБП [23].

В отношении качества диагностики оказалось, что лишь 3,6% (297/8315) случаев болезни в популяции больных НАЖБП было выявлено по данным анамнеза. Это говорит о НАЖБП как о «болезни-невидимке», методами распознавания которой должен владеть каждый практикующий врач [20, 24].

Разумеется, очень много остается и вопросов. Так, к ограничениям подобных исследований можно отнести отсутствие проведения пункционной биопсии печени в качестве метода диагностики степени фиброза и цирроза. Поскольку в настоящей работе диагноз ЦП базировался только на обнаружении синдромов печеночно-клеточного дефицита и портальной гипертензии, выполнение пункционной биопсии позволило бы изменить пропорцию выявленных пациентов с циррозом в сторону ее увеличения.

Кроме этого, вызывает сомнение частота объективного установления АБП в отсутствие оценки уровня асиалированного трансферрина и освидетельствования пациентов наркологом или психиатром.

Выводы

Проведенное открытое, многоцентровое проспективное исследование-наблюдение показало,

что распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся к терапевтам поликлиник, составляет 27,0%, при этом лишь 2,9% пациентов имели заболевание на цирротической стадии, у 80,3% был отмечен стеатоз, у 16,8% — стеатогепатит.

Чаще всего НАЖБП выявлялась в следующих возрастных группах: 50–59 лет — 2582/8315 (31,1%) пациента, 40–49 лет — 1960/8315 (23,6%), 60–69 лет — 1508/8315 (18,1%).

Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП были: дислипидемия — 75,9% пациентов, артериальная гипертензия — 69,9% и гиперхолестеринемия — 68,8%.

Подводя итог, важно подчеркнуть необходимость пристального внимания к пациенту с НАЖБП вследствие высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [23]. Мы не знаем, по какому пути будет развиваться история болезни у каждого конкретного больного с ожирением. Возможна реализация накопления жира в абдоминальной области, печени, эпи- и перикардальном пространствах и т. д. [25]. Однако ясно понимаем, что обнаруженное гормонально-активное депо жировой ткани в любом органе приводит к формированию «порочных кругов» развития сердечно-сосудистых заболеваний.

На сегодняшний день, когда неинфекционная эпидемия ожирения захлестнула весь мир, очевидным становится факт: тактика ведения и поиск эффективного лечения у данной группы лиц необходимо проводить одновременно по двум направлениям — в отношении патологии печени и сердца.

Список литературы

1. *Tommy Pacana, Michael Fuchs.* The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16:599-613.
2. *Драпкина О. М., Гацולהва Д. С., Ивашкин В. Т.* Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Рос мед вести* 2010; 2:72-8.
2. *Drapkina O.M., Gatsolayeva D.S., Ivashkin V.T.* Non-alcoholic fatty liver disease as a component of metabolic syndrome. *Ros med vesti* 2010; 2:72-8.
3. *Moller D.E., Filler JS.* Insulin resistance: mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med* 2005; 325:938-48.
4. *Matteoni C., Younossi Z.M., Gramlich T.* Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical pathological severity. *Gastroenterology* 2009; 116:1413-19.
5. *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.
6. *Haring R., Wallaschofski H., Nauck M., Dörr M., Baumeister S.E., Völzke H.* Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl-transpeptidase levels. *Hepatology* 2009; 50:1403-11.
7. *Lazo M., Hernaez R., Bonekamp S., et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343:d6891.
8. *Giovanni Targher, Christopher P. Day.* Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341-50.
9. *Драпкина О. М., Чапаркина С. О.* Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия. *Рос мед вести* 2007; 12(3):67-75.
9. *Drapkina O.M., Chaparkina C.O.* Interrelation of metabolic syndrome, amicrobic inflammation and endothelial dysfunction. *Ros med vesti* 2007; 12(3):67-75.
10. *Kotronen A., Yki-Järvinen H.* Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:27-38.
11. *Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J., et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113-21.
12. *Dunn W., Xu R., Wingard D.L., et al.* Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2263-71.
13. *Mensah G.A., Mokdad A.H., Ford E., et al.* Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin* 2004; 22:485-504.

14. *Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H.* Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-19.
15. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th ed. Saunders, 2011; 8-12.
16. *Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al.* The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis *BMC Gastroenterol* 2006; 6:33.
17. *Lorenzo C., Williams K., Hunt K.J., et al.* The National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:8-13.
18. *Browning J.S., Szczepaniak L.S., Dobbings L.S., et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40 (7):1387-95.
19. *Nomura H., Kashiwagi S., Hayashi J., et al.* Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa Japan. *Jap J Med* 1998; 27(1):142-9.
20. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему. *Лечащий врач* 2010; 5(5):57-61.
20. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Non-alcoholic fatty liver disease - modern concept of the issue. *Lechaschy vrach* 2010; 5(5):57-61.
21. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Сахарный диабет как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени. *Врач* 2010; 3:30-3.
21. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* Diabetes mellitus as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Vrach* 2010; 3:30-3.
22. *Bedogni G., Miglioli L., Massutti F., et al.* Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos Study. *Hepatology* 2007; 46(6):1387-91.
23. *Picardi A., Vespasiani-Gentilucci U.* Association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a first message should pass. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3036-8.
24. *Kotronen A., Yki-Järvinen H.* Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:27-38.
25. *Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М.* Эпикардальный жир и неалкогольная жировая болезнь печени. *Сердце: журн для практикующих врачей* 2012; 4.
25. *Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М.* Epicardial fat and non-alcoholic fatty liver disease. *Serdtshe: journal for general practitioners* 2012; 4.

Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени

П. В. Селиверстов, В. Г. Радченко

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет» им И. И. Мечникова
Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Improvement of non-alcoholic fatty liver disease treatment

P.V. Seliverstov, V.G. Radchenko

State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov
North-Western State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Цель исследования. Оценить эффективность комбинированного гепатотропного препарата «Гепегард Актив» для профилактики прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на стадии стеатоза.

Материал и методы. Обследованы 25 пациентов с верифицированной НАЖБП на стадии стеатоза. Всем назначали Гепегард Актив по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 3 мес. До и после курса терапии выполнялось общеклиническое обследование, включавшее в себя: респрос и осмотр пациентов, клинический и биохимический анализы крови, ФиброМакс-тест, бактериологическое исследование содержимого толстой кишки, биоимпедансный анализ компонентного состава организма, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Результаты. На фоне использования Гепегард Актива отмечена положительная динамика симптомов заболевания, улучшилось состояние гепатобилиарного тракта, нормализовался липидный спектр, снижалась избыточная масса тела, отмечалось повышение качества жизни.

Выводы. Гепегард Актив может быть рекомендован пациентам с НАЖБП на стадии стеатоза для коррекции выявленных нарушений и профилактики прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, Гепегард Актив.

Aim of investigation. To estimate efficacy of combined hepatotropic drug «Hepaguard Active» for prevention of progression of *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) at steatosis stage.

Material and methods. Overall 25 patients with verified NAFLD at steatosis stage were studied. All patients received Hepaguard Active 1 capsule tid at meal time for 3 months. Before and after treatment course general examination was performed, including: inquiry and physical examination, clinical and biochemical blood tests, FibroMax tests, large intestine contents culture, bioimpedance analysis of componental body composition, ultrasound investigation of abdominal organs.

Results. On a background of «Hepaguard Active» therapy improvement of symptoms was marked, condition of hepatobiliary tract has improved, lipid spectrum was normalized, excessive body weight decreased, quality of life improved.

Conclusions. Hepaguard Active can be recommended to patients with NAFLD at steatosis stage for correction of revealed disorders and prevention of disease progression.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, Hepaguard Active.

Селиверстов Павел Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет» им. И. И. Мечникова. Контактная информация: seliverstov-pv@yandex.ru; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Seliverstov Pavel V — MD, senior lecturer, chair of internal diseases and nephrology, State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: seliverstov-pv@yandex.ru; 195067, Saint Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Радченко Валерий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и нефрологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет» им. И. И. Мечникова. Контактная информация: radchenkovalery@mail.ru; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Radchenko Valery G — MD, PhD, professor, head of the chair of internal diseases and nephrology, State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: radchenkovalery@mail.ru; 195067, Saint Petersburg, Piskarevsky pr., 47

В последние годы отмечается неуклонный рост числа хронических заболеваний печени различной этиологии, причиной которых могут быть вирусы, токсические вещества, гормональные и метаболические нарушения, неправильное питание, сопутствующая хроническая патология, снижение физической активности, вредные привычки, а также прием большого количества лекарственных средств.

Хорошо известно, что печень в организме человека выполняет ряд функций для поддержания нормальной жизнедеятельности — экскреторную, пищеварительную, энергетическую, обменную, кроветворную, синтетическую, дезинтоксикационную, защитную, гомеостатическую, эндокринную и метаболическую. Метаболическая роль органа заключается в обмене белков, липидов, углеводов, пигмента и ферментов, биологически активных веществ и микроэлементов [13].

Нарушения метаболической функции печени подразделяются на *первичные*, обусловленные эндогенными факторами с наличием генных мутаций, и *вторичные*, возникающие в результате действия экзо- и эндогенных ксенобиотиков. В свою очередь, первичные и вторичные метаболические расстройства печени влияют на функции гепатоцита, нарушая обмен билирубина, желчных кислот, белка, аминокислот, глико- и липопротеидов, порфирина, меди, железа, мукополисахаридов, углеводов и липидов.

Наибольшее практическое значение ввиду широкого распространения имеют метаболические поражения печени, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит накоплению липидов в гепатоците и усилению процессов свободнорадикального окисления последних с накоплением продуктов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) и развитием некрозов печеночных клеток — *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) [14, 16].

НАЖБП (жировая дистрофия печени, жировая печень, жировая инфильтрация) — это первичное заболевание, или синдром, формируемый избыточным накоплением в печени жиров (триглицеридов) не менее 5–10% от веса органа, или когда более 5% гепатоцитов должны содержать липиды [8].

Таким образом НАЖБП может быть как самостоятельным заболеванием, так и сочетаться с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией, а по данным ряда авторов, в виде НАЖБП могут проявляться вторичные нарушения функции печени, например при дислипидемии [1, 4, 5, 15].

Причины и механизмы возникновения стеатоза и его дальнейшая трансформация в стеатогепатит до конца не изучены. Многочисленные этиологические факторы при различных заболеваниях печени действуют практически универсально, способствуя возникновению некрвоспалительных

изменений, апоптозу и гибели гепатоцитов, что приводит к прогрессированию болезни, формированию фиброза, нарушению печеночной функции. Среди механизмов, способствующих развитию дистрофии и некроза гепатоцитов, выделяют ряд общих, таких как повреждение плазматической мембраны и цитоскелета гепатоцитов, нарушение функций митохондрий и внутриклеточного ионного гомеостаза, активация ферментов (протеиназ, нуклеаз, фосфолипаз и др.), дисбаланс прооксидантных и антиоксидантных факторов.

Существует мнение, что независимо от этиологических факторов стеатоза в основе развития воспалительно-некротических изменений в печени при НАЖБП лежат универсальные механизмы. Являясь быстрореагирующими соединениями, *свободные жирные кислоты* (СЖК) подвергаются перекиссации. Избыточное накопление продуктов ПОЛ сопровождается нарушением целостности мембран клеток и клеточных органелл, они стимулируют коллагенообразование, опосредуют образование телец Маллори. Развитие стеатоза и его прогрессирование в стеатогепатит может быть также следствием действия эндотоксина при СИБР и/или дисбактериозе кишечника [2, 12].

Как известно, в организме человека нормальная микрофлора кишечника выполняет ряд важных функций — пищеварительную, синтетическую (синтез витаминов В₁, В₂, В₆, К, Р, фолиевой, никотиновой кислоты и др.), гидролиз клетчатки. Расщепление компонентов пищи осуществляется широким спектром бактериальных полисахаридаз, гликозидаз, протеаз и пептидаз до олигомеров (глюкозы и аминокислот), которые, в свою очередь, ферментируются до короткоцепочных жирных кислот, органических кислот, водорода, углекислого газа и других продуктов. Конечные компоненты гидролиза регулируют функциональную активность клеток слизистой оболочки толстой кишки на уровне как колоноцита, так и гепатоцита, усиливая их клеточную регенерацию. Энергетический потенциал макроорганизма увеличивают органические кислоты, также всасываясь в толстой кишке. Но аммиак, амины, индол, скатол — продукты микробного гидролиза белка способствуют усилению эндогенной интоксикации. Микробиота *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) участвует в деконъюгации желчных кислот и расщепляет пищеварительные ферменты (стеролы и стероиды, включая холестерин, андрогены и эстрогены). При длительном течении СИБР и/или кишечный дисбиоз увеличивают риск развития метаболических заболеваний печени, таких как *неалкогольный стеатоз* (НАС), *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ), неспецифический реактивный гепатит, внутривнутрипеченочный интрабулярный холестаз [3, 18].

Формирование метаболических заболеваний печени (НАС и НАСГ) складывается из несколь-

ких этапов [17]. На **первом этапе** выявляются: избыточное поступление и/или синтез *жирных кислот* (ЖК) в гепатоцит и нарушение их окисления; относительный или абсолютный дефицит апопротеинов; нарушение синтеза *липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП), транспортирующих липиды из гепатоцита; накопление в гепатоците триглицеридов. Субстратом для синтеза триглицеридов в гепатоците являются ЖК, глюкоза и алкоголь эндогенного и экзогенного происхождения. Экзогенными факторами риска развития стеатоза печени служат избыточное поступление в гепатоцит из кишечника продуктов гидролиза липидов (ЖК), глюкозы, фруктозы, галактозы, алкоголя, эндогенными — повышение концентрации и нарушение окисления в гепатоците ЖК, образующихся при липолизе периферического жира, усиливающимся при дефиците или снижении тканевой чувствительности к инсулину, под влиянием кортизола, катехоламинов, недостатке инсулина, при беременности и других состояниях.

В результате избыточной концентрации ЖК и нарушения глюконеогенеза происходит не только усиление синтеза триглицеридов, но и перегрузка гепатоцитов СЖК. Накопление липидов в гепатоците может быть обусловлено также снижением продукции апопротеинов В, С1–С3, Е (дефицит аминокислот, нарушение их состава и др.) и синтеза ЛПОНП из-за дефицита липотропных факторов (инсулин, витамины и пр.), кроме того, блокадой ферментов, участвующих в их синтезе, снижением энергетического потенциала клетки и др.

Второй этап — трансформация стеатоза в стеатогепатит, связан с повышением продукции TNF- α , жировой тканью, обладающей цитотоксичным эффектом, увеличением концентрации СЖК, которые оказывают прямое повреждающее действие на мембраны гепатоцитов и активируют цитохром P450 с повышением продуктов ПОЛ, накоплением реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. При этом индукция цитохрома P450 выступает в качестве ключевого фактора трансформации стеатоза в стеатогепатит.

В процессе трансформации стеатоза в стеатогепатит важным является наличие СИБР и/или дисбиоз. В результате сниженная детоксикационная функция микрофлоры увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что приводит к возникновению в ней метаболических и структурных изменений и способствует развитию эндотоксемии. Эндотоксемия, в свою очередь, вызывает активацию клеток Купфера с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и TNF- α , а также ведет к увеличению содержания в кишечнике алкоголя вследствие бродильных процессов и поступлению его в печень [6, 7, 10, 17, 18].

Под воздействием провоспалительных цитокинов и TNF- α , хемокинов, прооксидантов, эйкозаноидов, ацетальдегида, железа, продуктов перекисидации липидов, некроза гепатоцитов и других факторов отмечается активация стеллатных клеток и превращение их в миофибробласты, что является ведущим звеном в прогрессировании стеатогепатита. В итоге происходит пролиферация, хемотаксис этих клеток и избыточная продукция компонентов соединительной ткани в пространстве Диссе и перицеллюлярно и, как следствие, развивается фиброз.

Третий этап — фиброз как результат трансформации стеатогепатита из-за слияния жировых депозитов при разрыве гепатоцитов с образованием кист, поступления большого объема липидов из гепатоцитов в интерстициальное пространство с развитием воспалительной реакции и фибротических изменений, механического и воспалительного повреждения печеночных вен и формирования перивенулярного фиброза.

Четвертый этап — возникновение *цирроза печени* (ЦП), обусловленного обструкцией печеночных вен, ишемическими некрозами и коллабированием печеночных долек с формированием соединительнотканых септ.

Цель терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы приостановить прогрессирование болезни, не допустить перехода стеатоза в НАСГ, а стеатогепатита в ЦП. Определяющим фактором при выборе гепатопротекторов является преобладание тех или иных патогенетических механизмов в основе метаболических нарушений в печени [6, 11, 12]. Так, *эссенциальные фосфолипиды* (ЭФЛ) являются веществами растительного происхождения и в рационе большинства современных людей отмечается их дефицит. Недостаточное поступление ЭФЛ с пищей утяжеляет течение стеатоза печени и НАСГ. Гепатопротективное действие этих веществ достигается за счет восстановления барьерной функции мембран, что приводит к уменьшению доступа активного кислорода к гепатоцитам и снижению уровня ПОЛ. Поэтому препараты, содержащие ЭФЛ, могут применяться как в лечении, так и профилактике НАЖБП [9].

Учитывая все вышеизложенное, нами на кафедре внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова было проведено исследование в соответствии со стандартами ICH GSP (IV фаза) по применению *биологически активной добавки* (БАД) к пище «Гепагارد Актив» у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза.

Гепагارد Актив — российский комбинированный препарат с гепатотропным действием (Евразийский патент № EA19268 от 28.02.2014). В его состав входят эссенциальные фосфолипиды,

L-карнитин и витамин Е. ЭФЛ нормализуют жировой обмен, метаболизм белков и способствуют восстановлению структуры и функции клеточных мембран гепатоцитов. L-карнитин является липотропным веществом, при недостатке которого замедляется обмен пищевых жиров, а избыток СЖК депонируется в виде жировых включений в клетки печени, что улучшает ее антиоксидантную и белково-синтетическую функции. Витамин Е также синергично взаимодействует с ЭФЛ. Он защищает клетки от разрушения, так как является универсальным антиоксидантом.

Цель исследования: изучение клинической эффективности и безопасности биологически активной добавки к пище «Гепагард Актив» у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Материал и методы исследования

Отбор пациентов проводился на базе кафедры внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова. В исследование были включены 25 больных в возрасте $45,4 \pm 16,2$ года. Критериями включения служили: возраст 18 лет и старше, наличие верифицированной жировой инфильтрации печени на стадии стеатоза, возникшего в результате длительного нарушения характера питания, при исключении других причин, способствующих развитию жирового гепатоза.

БАД «Гепагард Актив» назначали по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 3 мес. Обследование до и после курса терапии включало в себя: расспрос пациентов (использовался стандартизированный опросник), оценку качества жизни (опросник SF-36), клинический и биохимический анализы крови, ФиброМакс-тест, бактериологическое исследование содержимого толстой кишки с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), биоимпедансный анализ компонентного состава организма (определение содержания жировой ткани в организме), ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Эффективность лечения и безопасность препарата определяли посредством мониторинга субъективного состояния пациентов в течение периода наблюдения с оценкой данных лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Одним из наиболее важных результатов явилось благоприятное влияние изучаемого препарата на субъективные клинические проявления заболеваний печени. До лечения пациенты жаловались в основном на дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, тошноту, нарушение стула с преобладанием запоров. После курса терапии отмечалась

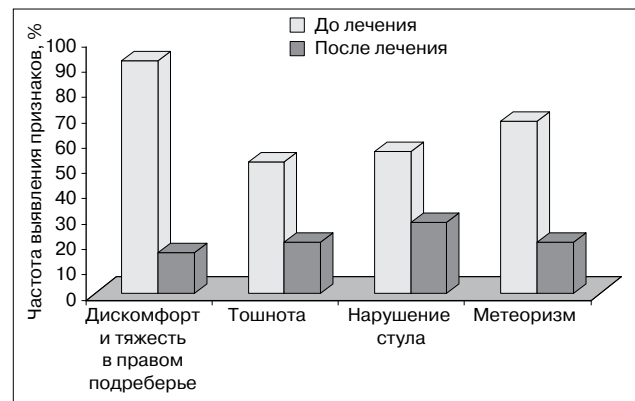


Рис. 1. Динамика жалоб пациентов на фоне терапии БАД «Гепагард Актив»

отчетливая положительная динамика по частоте выявления перечисленных жалоб (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности воздействия препарата на субъективные признаки заболеваний печени.

Результаты клинического (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ) и биохимического (общий белок, амилаза, общий билирубин, глюкоза, АЛТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ) анализов крови, за исключением липидного спектра, как до, так и после лечения были в пределах нормы. В процессе терапии наблюдалась отчетливая тенденция к снижению показателей липидограммы. Так, отмечалось статистически значимое ($p < 0,005$) снижение уровня *общего холестерина* (ОХ) и *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП), обнаружена также тенденция к снижению ЛПОНП, *триглицеридов* (ТГ) и *коэффициента атерогенности* (КА) — рис. 2.

На фоне проводимой терапии по данным ФиброМакс-теста, включающего оценку активности воспалительного процесса, фиброза, стеатоза, метаболических нарушений, также выявлена положительная динамика по всем показателям. Считаем необходимым отметить, что для оценки влияния терапии на структуру печени даже альтернативными биопсии методами 3-месячного курса наблюдения недостаточно для констатации результата.

При количественном определении представителей основных бактериальных групп в кале методом ПЦР у подавляющего большинства пациентов имел место микробный дисбаланс (дисбиоз толстой кишки), выражающийся прежде всего в существенном снижении доли бактериоидов (бактериальной группы с высокоразвитым гликобиомом). Как было показано, уменьшение доли бактериоидов в микробиоте толстой кишки является характерным для пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а снижение массы тела на фоне низкокалорийных диет сопровождается достоверным увеличением количества бактериоидов, что, в свою очередь, может служить косвенным критерием эффективности проводимого

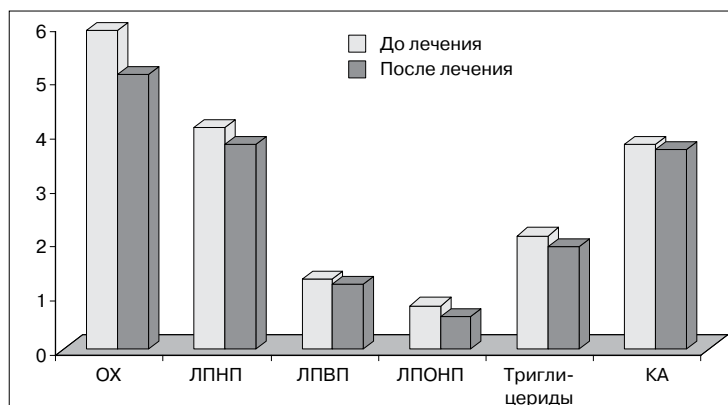


Рис. 2. Динамика показателей липидограммы у пациентов с НАЖБП на фоне применения препарата «Гепегард Актив»



Рис. 3. Распределение жирового гепатоза по данным УЗИ на фоне терапии БАД «Гепегард Актив»

лечения. Повышение доли бактероидов у таких пациентов ассоциируется с улучшением регуляции энергетического обмена и снижением риска развития метаболического синдрома.

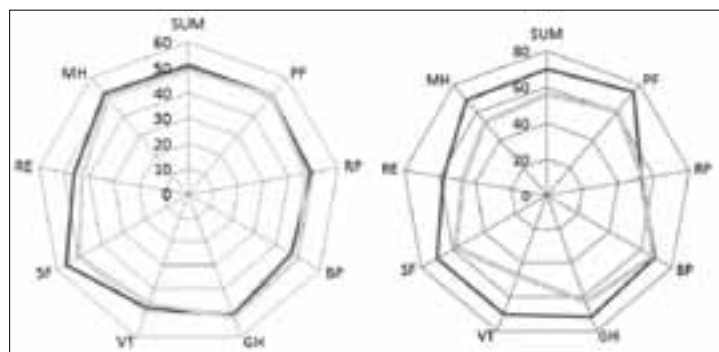


Рис. 4. Динамика показателей качества жизни (SF-36) у больных НАЖБП на фоне терапии БАД «Гепегард Актив»: PF – физическое функционирование, RF – ролевое физическое функционирование, BP – боль, GH – общее здоровье, VT – жизнеспособность (витальность), SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психическое здоровье

В нашем исследовании после курса терапии отмечалось достоверное увеличение доли бактероидов с $11,3\% \pm 10,6$ (среднее \pm СО) до $47,6\% \pm 28,8$ от общего количества микроорганизмов ($p < 0,0001$), что демонстрирует способность препарата восстанавливать нарушенный микробный баланс в толстой кишке, связанный с избыточной массой тела/ожирением и риском развития системных нарушений метаболизма. Увеличение количества бактероидов при этом не нарушало баланс анаэробных представителей микробиоты кишечника. Так, например, доля одного из важнейших представителей фирмикутов (*Firmicutes*) *Faecalibacterium prausnitzii* не только не снижалась, но и имела даже тенденцию к повышению (с 0,9 до 1,7%; разница недостоверна).

После проведенного курса терапии пациенты отмечали снижение изначально повышенной массы тела. На основании результатов, полученных в ходе биоимпедансного анализа компонентного состава организма, выявлено значимое уменьшение *индекса массы тела* (ИМТ) в среднем на 10,7% и количества жировой ткани на 20,6%, что свидетельствует о тенденции к нормализации обмена веществ. На этом фоне наблюдался рост *активной клеточной массы* (АКМ) на 8,6%. АКМ представляет часть безжировой массы, зависящую от возраста, роста, генетических особенностей пациента. Она состоит из мышц, органов, мозга и нервных клеток. При снижении массы тела очень важно, чтобы расщеплялся жир и сохранялась АКМ, так как именно в ней сжигается жир, а потеря АКМ является причиной неэффективности лечения.

На основании данных ультразвукового исследования гепатобилиарной системы обнаружена положительная динамика регрессии признаков жировой инфильтрации печени согласно методике, предложенной С.С. Бацковым в 2005 г. для оценки УЗ-критериев жирового гепатоза, что указывает на гепатопротективный эффект исследуемого препарата (рис. 3).

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 до лечения у всех пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенного лечения выявлялось достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования (PF), снижение интенсивности болевого синдрома (BP), повышение жизненной активности (VT), социального функционирования (SF) и улучшение психического здоровья (MH), за счет изменения которых отмечено повышение уров-

ня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), и соответственно повышению уровня общего состояния здоровья (GH) — рис. 4.

Оценка безопасности проводилась на всех этапах наблюдения и по данным лабораторно-инструментальных методов обследования серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Приверженность больных к лечению в среднем составила 98% за 90 дней приема.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности

комбинированной БАД к пище «Гепагард Актив», назначаемой пациентам с патологией гепатобилиарной системы в течение 3 мес по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в качестве монотерапии при НАЖБП на стадии стеатоза. Применение БАД «Гепагард Актив» способствует положительной динамике симптомов заболевания, улучшая состояние гепатобилиарного тракта, помогает нормализации липидного спектра, снижению избыточной массы тела, повышению качества жизни пациентов, тем самым способствуя профилактике прогрессирования заболевания.

Список литературы

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2005; С. 205-16.
1. Bogomolov P.O., Shulpeko Yu.O. Hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis // Liver diseases and biliary tracts. 2 ed. / Ed. V.T. Ivashkin. 2005; P. 205-16.
2. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. Клини перспективы гастроэнтерол гепатол 2009; 1:3-9.
2. Buyeverov A.O., Bogomolov P.O. Non-alcoholic fatty liver disease: substantiation of pathogenic treatment. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2009; 1:3-9.
3. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. СПб, 2012.
3. Yerofeyev N.P., Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short-chain fatty acids in normal state and disease. SPb, 2012.
4. Исаков В.А. Статины и печень: друзья или враги? Клини гастроэнтерол гепатол Рус изд 2008; 1 (5):372-4.
4. Isakov V.A. Statins and the liver: friends or enemies? Klin gastroenterol gepatol. Rus ed 2008; 1(5):372-4.
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
5. Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A. Metabolic syndrome and digestive organs. M.: Anakhsarsis, 2009. 184 p.
6. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации) / Под ред. В.С. Савельева. М.: МАКС Пресс, 2006; 268 с.
6. Petukhov V.A. Lipid distress syndrome (guidelines) / Ed. V.S. Savelyev. M.: MAKS Press, 2006; 268 p.
7. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме и их коррекция пробиотиком Хилак-форте. Рус мед журн 2002; 10(4):77-89.
7. Petukhov V.A. Disorder of liver functions and dysbiosis at lipid distress syndrome and treatment by Hylak forte probiotic. Rus med zhurn 2002; 10(4):77-89.
8. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
8. Podymova S.D. Liver diseases. M.: Medicine, 2005. 768 p.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003. 1046 с.
9. Rational pharmacotherapy of digestive diseases: Manual for general practitioners / general ed.: V.T. Ivashkin. M.: Litterra, 2003. 1046 p.
10. Селиверстов П.В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных хроническими заболеваниями печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2011. 23 с.
10. Seliverstov P.V. Dysbiosis of intestine and treatment approach chronic liver diseases: Author's abstract. MD degree thesis. SPb, 2011. 23 p.
11. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии. Мед альманах 2014; 3:38-40.
11. Seliverstov P.V., Radchenko V.G. Non-alcoholic fatty liver disease, new options of treatment. Med almanac 2014; 3:38-40.
12. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Григорьева В.П., Волошейникова Т.В. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение. Качество жизни. Медицина. 2004; 2 (5):53-9.
12. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Grigoryeva V.P., Volosheynikova T.V. Metabolic liver diseases: non-alcoholic steatosis and steatohepatitis. Diagnostics and treatment. Quality of life. Medicine. 2004; 2(5):53-9.
13. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение. Рус мед журн 2003; 11(5):291-6.
13. Yakovenko E.P., Grigoryev P.Ya. Chronic liver diseases: diagnostics and treatment. Rus med zhurn 2003; 11 (5): 291-6.
14. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. Semin Diagn Pathol 1998; 15:246-58.
14. Dixon J.B., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001; 121:91-100.
15. Moseley R.H. Liver and biliary tract. Curr Opin Gastroenterol 2003; 19:181-4.
16. Sahai A., Malladi P., Melin-Aldana H., et al. Progress in understanding the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005; 41(1):204-6.
17. Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor-alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Gut 2001; 48:206-11.

Возможности трансанальной эндоскопической хирургии при раннем раке прямой кишки

Ю. А. Шельгин, С. В. Чернышов, Л. П. Орлова, Е. Г. Рыбаков

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Potentials of transanal endoscopic surgery at early rectal cancer

Yu.A. Shelygin, S.V. Chernyshov, L.P. Orlova, E.G. Rybakov

Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Улучшение результатов органосохраняющего лечения больных ранним раком прямой кишки, а также определение чувствительности и специфичности эндоректального ультразвукового исследования (ЭРУЗИ) у таких больных.

Материал и методы. Для трансанальных эндоскопических операций (ТЭО), являющихся одним из основных методов лечения при ворсинчатых опухолях прямой кишки, отобраны 14 больных с аденокарциномами (uT1N0) с хорошей или умеренной степенью дифференцировки. Среди обследованных соотношение мужчин и женщин было одинаковым (7/7). Средний размер опухоли составил 2,6±0,8 см (1,0–4,0). Среднее расстояние от нижнего полюса опухоли до наружного края анального канала и до зубчатой линии равнялось 7,1±1,7 (4,0–9,0) и 4,8±1,9 (1,5–7,0) см соответственно. Предоперационное обследование включало: пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию с биопсией, колоноскопию, ЭРУЗИ, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию брюшной полости и малого таза.

Результаты. Медиана времени операции составила 39 (25–110) мин. Края резекции, свободные от опухоли, были получены во всех операционных препаратах. Ни одна опухоль не была фрагментирована. Послеоперационных осложнений не отмечено.

Aim of investigation. Improvement of results of organ-preserving treatment of early rectal cancer, and assessment of sensitivity and specificity of *transrectal ultrasound investigation* (TRUS) at these patients.

Material and methods. Overall 14 patients with adenocarcinomas (uT1N0) of high or moderate degree of differentiation were selected for *transanal endoscopic operation* (TEO), as a basic treatment method of villous rectal tumors. Male to female ratio among investigated patients was equal (7/7). Mean tumor size was 2,6±0,8 cm (1,0–4,0 cm). The average distance from the lower pole of tumor to outer edge of anal canal and to dentate line was 7,1±1,7 cm (4,0–9,0 cm) and 4,8±1,9 cm (1,5–7,0 cm) respectively. Preoperative examination included: digital investigation of the rectum, rectomanoscopy with biopsy, colonoscopy, TRUS, computer tomography and magnetic-resonance tomography of abdominal cavity and small pelvis.

Results. The median duration of operation was 39 (25–110) minutes. Tumor-free resection edges have been obtained in all operation specimens. All tumors were removed en bloc. No postoperative morbidity was marked. Preoperative and final diagnoses coincided in all cases. At pathomorphological study adenocarcinoma at Tis stage was revealed in 3 patients (21%), T1 — in 10 (71%) and T2 — in one (8%). In female patient with T2 adenocarcinoma radical operation was executed, in the removed specimen pararectal lymph node (N1) metas-

Чернышов Станислав Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением онкопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии». Контактная информация: stchernyshov@gmail.com; 123423 Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2

Chernyshov Stanislav V — MD, head of surgical department of oncological proctology, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: stchernyshov@gmail.com; 123423 Moscow, Salyam Adilya street, 2

Рыбаков Евгений Геннадиевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «ГНЦ колопроктологии». Контактная информация: erylakov@gmail.com; 123423 Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2

Rybakov Eugeny G — MD, PhD, the head of surgical department of oncological proctology, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology». Contact information: erylakov@gmail.com; 123423 Moscow, street Salyama Adilya, 2

Данные предоперационного и окончательного диагнозов совпали во всех случаях. При патоморфологическом исследовании аденокарцинома в стадии Tis выявлена у 3 человек (21%), T1 — у 10 (71%) и T2 — у одного (8%). У больной с аденокарциномой T2 выполнена радикальная операция, в удаленном препарате обнаружен метастаз в параректальный лимфоузел (N1). Медиана наблюдения пациентов составила 12 (2–20) мес, признаков местного рецидива опухоли не найдено.

Заключение. ТЭО, имеющие минимальный уровень осложнений, являются альтернативой радикальным операциям при раннем раке прямой кишки, однако широкое распространение метода ограничивают такие факторы, как глубина инвазии новообразования, поражение параректальных лимфатических узлов. Использование ТЭО должно быть взвешенным. Первостепенную роль играет предоперационное стадирование опухоли.

Ключевые слова: трансанальная эндохирургия, ранний рак прямой кишки.

Термин «ранний рак прямой кишки» (РРПК) впервые был введен Японской ассоциацией по изучению колоректального рака и объединил в себе опухоли, при которых имеется инфильтрация слизистой оболочки или подслизистой основы кишки, без метастазирования в регионарные лимфоузлы [9, 15]. Как правило, такие образования имеют бессимптомный характер течения и чаще всего выявляются случайно или при скрининге рака толстой кишки [8, 15].

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений возможность использования органосохраняющих технологий — таких как *трансанальная эндомикрохирургия* (ТЕМ/ТЭО), в хирургическом лечении ворсинчатых опухолей прямой кишки [2, 6, 10]. Опыт использования ТЕМ/ТЭО при ранних стадиях рака прямой кишки (pT1) свидетельствует о низкой частоте послеоперационных осложнений — 8,1%, сопоставимой с радикальными вмешательствами 5-летней выживаемости — 80,1% при ТЕМ и 81% при *тотальной мезоректумэктоми* (ТМЕ) [17]. Вместе с тем ограничением распространения методов локального иссечения при РРПК служат такие факторы, как глубина инвазии новообразования, которая может быть обусловлена более высокой частотой метастазов в регионарные лимфатические узлы и в связи с этим неоправданным риском развития местных рецидивов.

Данная статья отражает опыт ГНЦ колопроктологии при использовании *трансанальных эндоскопических операций* (ТЭО) в органосохраняющем лечении аденокарцином прямой кишки, а также применение *эндоректального ультразвукового исследования* (ЭРУЗИ) в предоперационной диагностике глубины инвазии опухоли и поражения параректальных лимфоузлов.

tasis was found out. The mean follow-up of patients was 12 (2–20) months, no signs of local tumor relapse were found.

Conclusion. TEOs, having minimal morbidity level, are alternative to radical operations at early rectal cancer, however wide utilization of the method is limited by such factors, as depth of neoplasm invasion and involvement of pararectal lymph nodes. Application of TEO should be prudent. Preoperative tumor staging plays the key role.

Key words: transanal endosurgery, early rectal cancer.

Материал и методы исследования

С сентября 2011 г. по май 2013 г. ТЭО были выполнены 14 пациентам с гистологически подтвержденными аденокарциномами прямой кишки.

Программа предоперационного обследования включала: пальцевое исследование кишки, ректороманоскопию, биопсию, колоноскопию, ЭРУЗИ, *компьютерную томографию* (КТ) брюшной полости, КТ или *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) малого таза, исследование онкомаркеров сыворотки крови РЭА, СА 19–9. УЗИ выполняли на приборе «Hitachi Hi-Vision Preirus» с использованием мультисекторного бипланового датчика частотой 10 МГц. КТ проводили на спиральном компьютерном томографе «Brilliance 6» компании «Philips» с коллимацией 6×0,75 мм, толщиной среза 3 мм, с болюсным контрастным усилением после внутривенного введения 100 мл неионного контрастного вещества с содержанием йода 350–370 мг/мл, скорость введения 2,5–3,5 мл/с.

Для стадирования опухолей применяли классификацию TNM в 7-й редакции [4], для определения степени инвазии подслизистой основы использовали субклассификацию R. Kikuchi [11], на основании которой имеются три степени инфильтрации подслизистой основы: sm1 — инвазия опухоли верхней трети субмукозы, sm2 — инвазия средней трети и sm3 — опухоль инфильтрирует глубокие слои подслизистой основы.

Расчет чувствительности, специфичности, общей точности ЭРУЗИ проводили по формулам [1]:

чувствительность (Ч) = ДП/ДП + ЛО, где ДП — достоверно положительный результат, ЛО — ложноотрицательный результат;

специфичность (С) = $DO/DO + LP$, где DO — достоверно отрицательный результат, LP — ложноположительный результат;

общая точность (OT) = $DP + DO/DP + DO + LP + LO$.

Техника операции

У всех больных трансанальные эндоскопические операции выполняли в плановом порядке. Подготовку толстой кишки для ТЭО осуществляли накануне вечером при помощи препарата «Лавакол». Антибактериальную профилактику проводили за 30 мин до операции: внутривенно вводили 1,0 г цефтриаксона и двукратно в течение дня 500 мг метронидазола. Все вмешательства выполняли под комбинированной спинномозговой анестезией с внутривенным потенцированием. Использовали оборудование компании «Karl Storz» (Германия) — операционный ректоскоп диаметром 40 мм, длиной 15 см, видеоэндоскопическую стойку ТЭО.

После дивульсии анального канала в просвет прямой кишки устанавливали операционный ректоскоп, монтировали видеосистему, проводили инсуффляцию углекислого газа в просвет кишки с давлением в пределах 12 мм рт. ст. В условиях карбоксиректум при помощи электрокоагуляции делали разметку границ резекции, отступя на 1,0 см от видимых краев новообразования. После разметки ультразвуковым скальпелем (UltraCision® Harmonic Scalpel, Ethicon Endosurgery, USA) иссекали новообразование. У всех больных резекция кишечной стенки была полностенной, критерием которой являлась видимая параректальная клетчатка (рис. 1). После удаления опухоли просвет кишки промывали раствором антисептика, раневой дефект ушивали отдельными обвивными швами монофиламентной нитью 3/0 на атравматичной игле 2/0 (рис. 2).

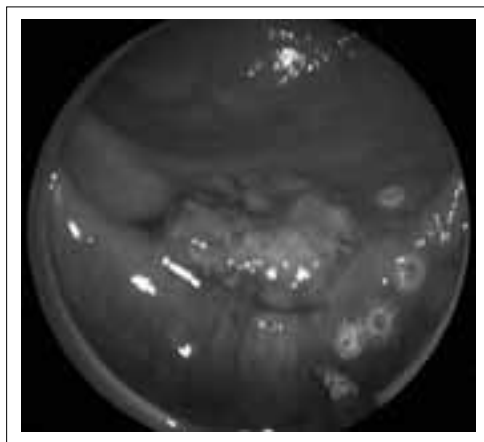


Рис. 1. Разметка границ резекции (отступ 1,0 см от видимых краев опухоли)

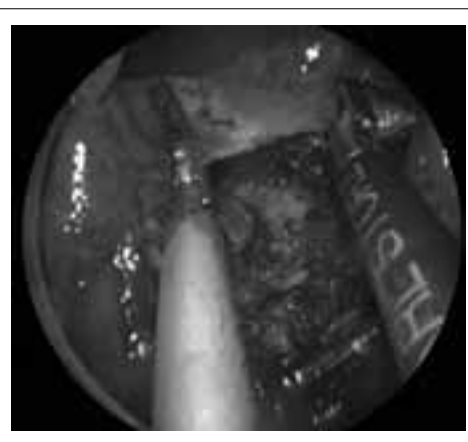


Рис. 2. Полностенная резекция стенки прямой кишки (дно раны представлено параректальной клетчаткой)

Результаты исследования и лечения

ТЭО выполнены 14 больным с аденокарциномами прямой кишки по данным предоперационной биопсии. Средний возраст больных составил 65 ± 9 лет (52–82). Женщин и мужчин было одинаковое количество. Средний диаметр опухоли — в пределах $2,6 \pm 0,8$ см (1,0–4,0). Среднее расстояние от опухоли до наружного края анального канала и среднее расстояние от опухоли до зубчатой линии — $7,1 \pm 1,7$ (4,0–9,0) см и $4,8 \pm 1,9$ (1,5–7,0) см соответственно. Наиболее часто опухоли располагались по левой боковой полуокружности — у 6 (43%) пациентов, по передней полуокружности выявлены у 5 (36%), у остальных 3 (21%) больных локализовались по задней стенке прямой кишки.

Медиана продолжительности ТЭО составила 39 (25–110) мин. Все вмешательства выполнены с полностенной резекцией кишечной стенки в пределах здоровых тканей и после изучения макропрепарата признаны R0 операциями, среднее расстояние от опухоли до границы резекции составило $1,0 \pm 0,3$ см (0,7–1,5). Ни в одном случае опухоль не была фрагментирована (рис. 3). У всех больных восстановление дефекта проводилось отдельными обвивными швами. Средний послеоперационный койко-день составил 5 ± 1 и колебался от 5 до 7 дней. Послеоперационные осложнения не возникли ни в одном из наблюдений.

Среди технических особенностей вмешательств следует отметить, что у одной пациентки опухоль располагалась на 0,5 см проксимальнее зубчатой линии. В связи с этим операция начата как трансанальная резекция, причем была выделена нижняя полуокружность прямой кишки с опухолью, после чего в просвет кишки введен операционный ректоскоп и вмешательство продолжено и закончено в объеме ТЭО. У другого пациента имелось две опухоли: аденокарцинома (T1N0) на высоте 9 см от края анального канала по левой полуокружности до 2,0 см в диаметре и дистальнее на высоте

6 см от края анального канала по передней полуокружности была расположена ворсинчатая аденома до 2,5 см в диаметре. Больному выполнена ТЭО в объеме иссечения двух новообразований, затем дефекты стенки кишки ушиты раздельно. Течение послеоперационного периода в этих двух наблюдениях было без особенностей.

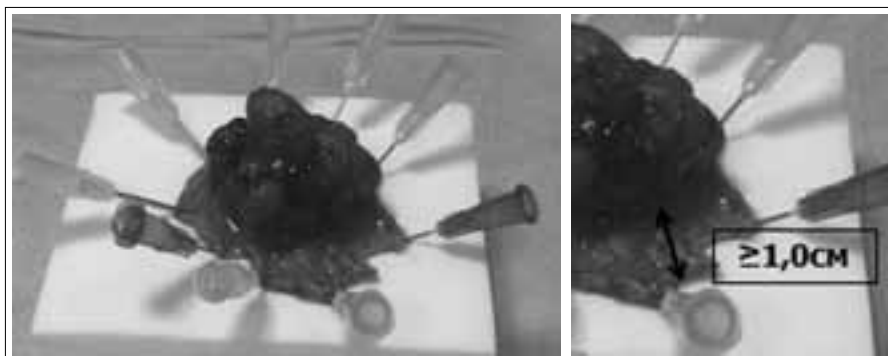


Рис. 3. Макропрепарат после ТЭО, выполненной у пациента с аденокарциномой uT1

Сравнение результатов предоперационного ЭРУЗИ и данных патоморфологического исследования удаленных препаратов

При патоморфологическом исследовании удаленных препаратов и сопоставлении с данными предоперационной биопсии совпадение диагноза отмечено в 100% наблюдений.

У 3 (21%) больных при патоморфологическом исследовании выявлена *carcinoma in situ*, у 11 (79%) – инвазивные формы рака: прорастание в подслизистую основу (pT1) имелось у 10 (71%) пациентов и в одном наблюдении (8%) обнаружена инвазия опухоли в мышечный слой стенки кишки (pT2). У больных с pT1 в соответствии с субклассификацией глубины инвазии подслизистой основы в 6 (42%) случаях выявлена SM1, в 2 (14%) имелась инвазия субмукозы, соответствующая SM2, и также в 2 наблюдениях (14%) обнаружена глубокая инфильтрация подслизистой основы SM3 (рис. 4–6).

При ЭРУЗИ признаки инвазии кишечной стенки обнаружены у 12 из 14 пациентов. Среди 3 больных с pTIS у 2 была гипердиагностика, т. е. указаны данные о прорастании опухоли в подслизистую основу, и у одной пациентки результаты ЭРУЗИ и патоморфологического исследования совпали. Таким образом, чувствительность ЭРУЗИ при *carcinoma in situ* составила 60%, специфичность – 33,3% (см. таблицу).

Среди 10 пациентов с pT1 инвазия субмукозы при помощи ЭРУЗИ выявлена у 9 (рис. 7), в одном наблюдении ультразвуковых признаков инфильтрации подслизистой основы не отмечено. Таким образом чувствительность метода при аденокарциноме T1 составила 90,9%, а специфичность – 100%.

Отдаленные результаты лечения

Медиана наблюдения больных составила 12 (2–20) мес. Все обследуемые живы без признаков возврата заболевания.

Пациентам с выявленной глубокой инвазией подслизистой основы pT1SM3 (n=2) и прорастанием в мышечный слой стенки pT2 (n=1), учитывая высокий риск поражения параректальных лимфоузлов, предложено радикальное трансабдоминальное хирургическое вмешательство. Больные с pT1SM3 отказались от предложенного лечения, связанного с необходимостью полостной операции и формирования даже временной кишечной

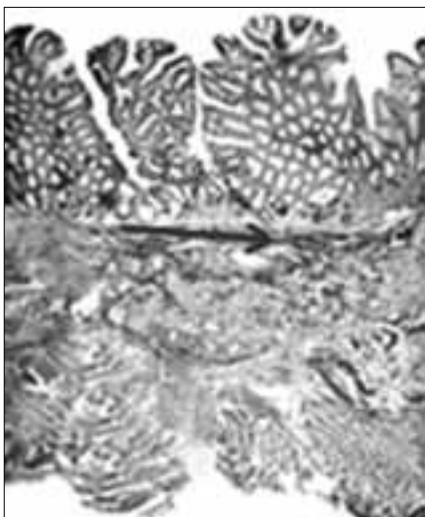


Рис. 4. Полностенный фрагмент стенки прямой кишки с аденомой, где в поверхностных отделах субмукозы найдены клетки аденокарциномы (T1SM1) Окраска гематоксилином и эозином, ×25

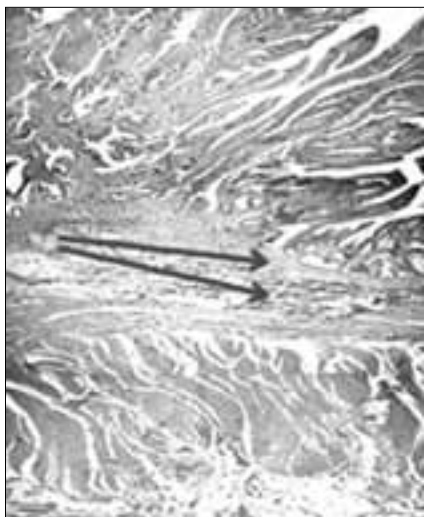


Рис. 5. Полностенный фрагмент стенки прямой кишки с участком аденомы, в средней трети субмукозы выявлены комплексы аденокарциномы (T1SM2) Окраска гематоксилином и эозином, ×25

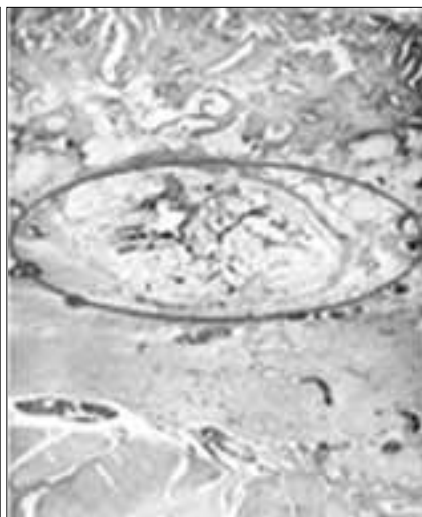


Рис. 6. Полностенный фрагмент стенки прямой кишки, где комплексы аденокарциномы имелись во всей толще подслизистой основы (T1SM3) Окраска гематоксилином и эозином, ×25

Информативность ЭРУЗИ при раннем раке прямой кишки

Степень инвазии опухоли	Чувствительность, %	Специфичность, %	Общая точность, %
pTIS	60	33,3	66
pT1*	90,9	100	95

*Вследствие минимального количества наблюдений с pT2 анализ чувствительности и специфичности невозможен.

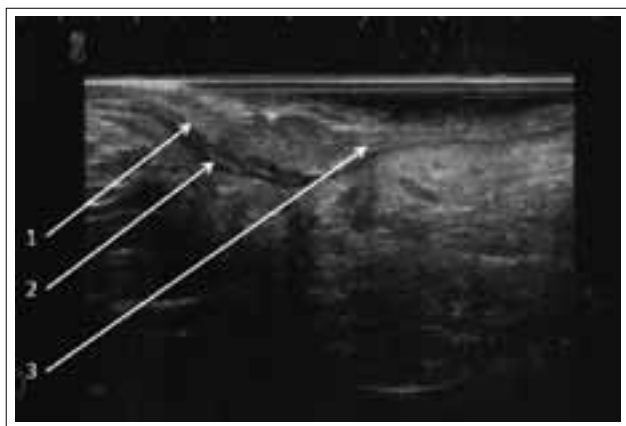


Рис. 7. На фото представлена ворсинчатая опухоль со стелющейся формой роста и инфильтрацией подслизистого слоя опухолью (3). Подслизистая основа — 1, мышечный слой стенки кишки — 2

стомы. В качестве альтернативы этим больным рекомендовано проведение лучевой терапии, от которой они также отказались.

Пациентка, 61 года, с аденокарциномой pT2 была оперирована в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки через 3 нед после ТЭО. Надо отметить, что при гистологическом исследовании в препарате выявлен метастаз в параректальный лимфатический узел (N1). В настоящее время по истечении 6 мес больная жива без признаков возврата заболевания и получает адыювантную системную химиотерапию.

Обсуждение результатов исследования

Еще в 80-х годах прошлого столетия метод трансанальной эндомикрочирургии стал стандартом хирургического органосохраняющего лечения аденом прямой кишки, поскольку характеризовался низкой частотой послеоперационных осложнений (2%) и местных рецидивов (1,5–2%) [6, 10].

Вопрос о местном удалении ранних форм рака прямой кишки, когда опухоль ограничена пределами слизистой оболочки или подслизистой основы, является предметом дискуссии. Данные Y. Wu и соавт. [17] показывают что методы локального удаления (трансанальная эндомикрочирургия) могут быть самостоятельными в хирургическом лечении такого рода новообразований, а онкологические результаты вполне сопоставимы

с результатами радикальных трансабдоминальных вмешательств при достоверно низкой частоте послеоперационных осложнений — 8% после трансанальной эндомикрочирургии и 47% после радикальных вмешательств с выполнением ТМЕ.

Напротив, P. Deinlein, R. Nascimbeni, Y. Tateishi и соавт. [7, 13, 16] показали прямую зависимость глубины инвазии опухоли подслизистой основы при раке T1 с поражением параректальных лимфатических узлов. Так, в соответствии с субклассификацией, предложенной R. Kikuchi и соавт. [11], при SM1–SM2 частота метастазов в параректальные лимфоузлы составляет 1–3 и 8% соответственно [13]. При инвазии субмукозы, соответствующей SM3, частота поражения лимфоузлов достигает 23%, сопоставима с T2 и при идентификации такого распространения опухоли (практически T2) пациенту должно быть предложено радикальное хирургическое вмешательство.

Анализируя информативность ЭРУЗИ при инвазивных формах опухоли (T1), следует отметить высокую чувствительность и специфичность метода, которые в проведенном исследовании составляют 90,9 и 100% соответственно при общей точности 95%. Это обстоятельство подтверждается мета-анализом S. Vipat и соавт. [5], показавшем высокую информативность трансректального ультразвукового исследования для выявления степени инвазии стенки кишки опухолью (чувствительность составила 94%, специфичность 86%). Напротив, низкие значения информативности результатов ЭРУЗИ при *carcinoma in situ* (чувствительность 60%, специфичность 33,3%, общая точность исследования 66%) связаны с тем, что эти опухоли не являются инвазивными. В целом, рассматривая возможности эндоректального ультразвукового исследования, можно отметить, что данный метод является основополагающим в плане обследования пациента с ранним раком прямой кишки и решения вопроса о локальном иссечении новообразования.

В нашей работе в одном наблюдении имелось прорастание опухоли в мышечный слой стенки кишки, при этом после выполненного радикального оперативного вмешательства в мезоректум выявлен один позитивный лимфоузел. По данным D. Lee [12] и M.E. Allaix [3], уровень местных рецидивов после локального иссечения T2, используемого как самостоятельный метод терапии, составляет 19–26%. Это еще раз подтверж-

дает факт, что при раке pT2 локальные методы удаления не могут использоваться в качестве самостоятельного лечения ввиду высокой частоты местного рецидива и поражения параректальных лимфоузлов.

Альтернативой подходу использования только трансанальной эндомикрохирургии в хирургическом лечении T2 существуют комбинированные методики, такие как выполнение локального иссечения опухоли после проведения неоадьювантной пролонгированной химиолучевой терапии (суммарная очаговая доза 50 Гр), при этом в исследовании М.Е. Allaix [3] местные рецидивы не выявлены ни в одном из наблюдений при 5-летней выживаемости 78%. Поэтому реалистичнее выглядят данные R.O. Perez и A. Habr-Gama [14], где при местном иссечении резидуальных опухолей уpT0-T2 частота местных рецидивов составляет 15%.

Проведенные работы иллюстрируют неоднозначность существующих подходов в органосохраняющем хирургическом лечении раннего рака прямой кишки и свидетельствуют о необходимости продолжения исследований для получения отдаленных результатов.

Заключение

Таким образом, трансанальные эндоскопические операции при раннем раке прямой кишки, имеющие минимальный уровень осложнений, считаются методом выбора с учетом глубины прорастания опухоли и ЭРУЗИ при этом является обязательным для определения показаний к ТЭО. Использование комбинации ТЭО с неоадьювантной химиолучевой терапией возможно будет альтернативой полостным вмешательствам у больных с более распространенными формами рака при выявлении регрессии опухоли.

Список литературы

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера. 2004. С. 66.
1. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Clinical epidemiology. Basics of evidence-based medicine. М.: Media Sfera. 2004. P. 66.
2. Чернышов С.В., Орлова Л.П., Жданкина С.Н., Кузнецов Н.С., Рыбаков Е.Г. Высокая частота малигнизации ворсинчатых опухолей прямой кишки как фактор, определяющий необходимость трансанальных эндоскопических операций. Колопроктология 2013; 2:3-8.
2. Chernyshov S.V., Orlova L.P., Zhdankina S.N., Kuznetsov N.S., Rybakov E.G. High frequency of neoplastic transformation of villous rectal tumors as the factor requiring transanal endoscopic operations. Kolo-proktologiya 2013; 2:3-8.
3. Allaix M.E., Arezzo A., Giraudo G., Morino M. Transanal endoscopic microsurgery vs. laparoscopic total mesorectal excision for T2N0 rectal cancer. J Gastrointest Surg 2012; 16:2280-7.
4. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer, 2009.
5. Bipat S., Glas A.S., Slors F.J.M., et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal us, ct, and mr imaging - A. Meta-analysis. Radiology 2004; 3:773-83.
6. Buess G., Thiess R., Hutterer F. Die transanale endoskopische Rektumoperation: Erprobung einer neuen Methode im Tierversuch. Leber Magen Darm 1983; 13:73-7.
7. Deinlein P., Reulbach U., Stolte M., Vieth M. Risk factors for lymphatic metastasis from pT1 colorectal adenocarcinoma. Pathologie 2003; 24(5):387-93.
8. Hamilton S.R., Vogelstein B., Kudo S., et al. Tumors of the colon and rectum / Hamilton S.R., Aaltonen L.A., eds. WHO classification of tumors: Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon: International agency for research on cancer, 2000:103-43.
9. Japanese Society for cancer of colon and rectum. Japanese classification of colorectal adenocarcinoma. Tokyo: Kanehara & Co, LTD; 1997.
10. Jotautas V., Poskus E., Zeromskas P., Seinins D., Strupas K. Treatment of rectal tumours with transanal endoscopic microsurgery: six year's experience in Lithuania. Новости хирургии 2010; 1(18):67-74.
11. Kikuchi R., Takano M., Takagi K., Fujimoto N., Nozaki R., Fujiyoshi T., et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. Dis Colon Rectum 1995; 38:1286-95.
12. Lee W., Lee D., Choi S., Chun H. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. Surg Endosc 2003; 17:1283-7.
13. Nascimbeni R., Burgart L.J., Nivatvongs S., Larson D.R. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002; 45(2):200-6.
14. Perez R.O., Habr-Gama A., Lynn P.B., et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0-2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: another world of caution. Dis Colon Rectum 2013; 56(1):6-13.
15. Ruiz-Tovar J., Jimenez-Miramón J., Valle A., Limones M. Endoscopic resection as unique treatment for early colorectal cancer. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2010; 102(7):435-41.
16. Tateishi Y., Nakanishi Y., Taniguchi H., Shimoda T., Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. Mod Pathol 2010; 23(8):1068-72.
17. Wu Y., Wu Y.Y., Li S., et al. TEM and conventional rectal surgery for rectal cancer: a meta-analysis. Hepatogastroenterology 2011; 58(106):364-8.

Цитокины сыворотки крови у больных язвенным колитом с различной клинической активностью

Е.А. Конович, И.Л. Халиф, М.В. Шапина, К.Е. Широких
ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии» Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Serum cytokines in ulcerative colitis of various clinical activity

Ye. A. Konovich, I. L. Khalif, M. V. Shapina, K. E. Shirokikh

Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»
Ministry of healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Определить частоту обнаружения и уровень циркулирующих цитокинов у больных язвенным колитом (ЯК) и их взаимосвязь с клинической активностью и эффективностью консервативной терапии.

Материал и методы. Изучался уровень цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ГМ-КСФ, ИФН- γ и ФНО- α в сыворотке крови 37 больных язвенным колитом. Исследование проводили на анализаторе протеинов «Bio-Plex» («Bio-Rad», США). Среднетяжелая и тяжелая формы ЯК наблюдались соответственно у 15 и 18 обследованных, легкая – у 4, резистентность и чувствительность к консервативной терапии отмечены у 15 и 22 пациентов. Хирургическое лечение проведено у 14 человек. Контрольную группу составили 20 доноров.

Результаты. У больных со среднетяжелой, тяжелой формами ЯК и в контрольной группе ИЛ-6 и ИЛ-10 выявлены соответственно в 33,3, 61,1 ($p < 0,05$), 5% случаев и 26,6, 50 ($p < 0,05$), 10% случаев. Наблюдалось значительное увеличение уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 при тяжелой форме ЯК ($42,4 \pm 21,2$ и $22,7 \pm 6,4$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой ($1,5 \pm 1,8$ и $5,2 \pm 4,1$). В группах пациентов, резистентных и чувствительных к консервативной терапии,

Aim of investigation. To determine frequency of detection and level of circulating cytokines at *ulcerative colitis* (UC) and assess their interrelation with clinical activity and efficacy of conservative treatment.

Material and methods. The serum level of IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IFN- γ and TNF- α was studied in 37 ulcerative colitis patients. Investigation was carried out by «Bio-Plex» protein analyzer («Bio-Rad», USA). Moderately severe and severe forms of UC were diagnosed in 15 and 18 patients respectively, mild — in 4, resistance and sensitivity for conservative treatment were detected in 15 and 22 patients. Surgical treatment was carried out in 14 patients. The control group included 20 blood donors.

Results. In patients with moderately severe, severe forms and in the control group IL-6 and IL-10 were revealed in 33,3, 61,1 ($p < 0,05$), 5% of cases and 26,6, 50 ($p < 0,05$), 10% of cases respectively. Substantial increase of IL-6 and IL-10 level was observed in severe form of UC ($42,4 \pm 21,2$ and $22,7 \pm 6,4$ a pg/ml) as compared to the control group ($1,5 \pm 1,8$ and $5,2 \pm 4,1$). In groups of patients, resistant and sensitive to conservative treatment, frequency of circulating IL-6 detection was 86,6 and 22,7% ($p < 0,05$), level of IL-6 — $53,4 \pm 24,5$

Конович Евгений Аронович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «ГНЦ колопроктологии». Контактная информация: evgkonovich@mail.ru; 123423, Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2

Konovich Yevgeny A — MD, PhD, senior research associate, department of microbiologic and immunologic studies, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology» Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: evgkonovich@mail.ru; 123423, Moscow, Salyam Adilya street, 2, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

Халиф Игорь Львович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «ГНЦ колопроктологии»

Halif Igor L — MD, PhD, professor, head of inflammatory and functional bowel disease department, Federal state-funded institution «State Scientific Center of Coloproctology»

частота выявления циркулирующего ИЛ-6 составила соответственно 86,6 и 22,7% ($p < 0,05$), уровень ИЛ-6 – $53,4 \pm 24,5$ и $2,0 \pm 0,62$ ($p < 0,05$); частота выявления ИЛ-10 – 66,6 и 9% ($p < 0,05$), уровень ИЛ-10 – $31,6 \pm 7,4$ и $7,1 \pm 6,9$ ($p < 0,05$). Три и более циркулирующих цитокинов выявлены у 80% больных, резистентных к консервативной терапии, и у 22,7% ($p < 0,05$) у больных, ответивших на терапию. Профиль ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 наблюдался в этих группах соответственно у 60 и 4,5% ($p < 0,05$) пациентов.

Выводы. Частота выявления и уровень циркулирующих цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 значительно повышаются у больных с тяжелой формой ЯК и у пациентов, резистентных к консервативной терапии. Характерным для резистентной формы заболевания является расширение спектра циркулирующих цитокинов, преимущественно в виде профиля ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сочетании с 1–3 из других исследованных цитокинов (ГМ-КСФ, ИФН- γ , ФНО- α).

Ключевые слова: язвенный колит, цитокины, резистентность к консервативной терапии.

Язвенный колит (ЯК) как хроническое воспалительное заболевание с длительным рецидивирующим или непрерывным течением у 15–20% больных наблюдается в форме тяжелой атаки, которая характеризуется наличием выраженных клинических, эндоскопических и морфологических проявлений с развитием у части пациентов неэффективности консервативной терапии (стероиды и биологические препараты) и жизнеопасных осложнений, требующих хирургического удаления пораженной толстой кишки (колэктомия). В связи с этим поиск методов прогнозирования тяжести течения заболевания, его рецидива, резистентности к консервативной терапии и необходимости хирургического лечения составляет значительную часть проводимых в настоящее время исследований [2–4].

Согласно современным представлениям, патогенез воспалительных заболеваний кишечника связан с генетически обусловленными дефектами взаимодействия рецепторов врожденной иммунной системы с бактериальными структурами, нарушением иммунологической толерантности по отношению к аутологичной микрофлоре и патогенной активацией врожденной и адаптивной иммунной систем, которая при ЯК опосредована субпопуляциями Th2- и NKT-клеток и ассоциированными с ними *интерлейкинами* (ИЛ) ИЛ-5 и ИЛ-13 [1, 5, 8]. В биоптатах слизистой оболочки толстой кишки и при культивировании выделенных из нее Т-клеток наблюдается нарушение продукции провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, TNF- α и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10 и др.) цитокинов, уровень которых коррелирует с клинической и эндоскопической активностью заболевания [9, 12, 13, 15]. Вместе с тем методи-

чески более доступные исследования циркулирующих цитокинов не дали убедительных однозначных результатов [6, 7, 10, 13].

По ряду причин эндоскопические и гистологические исследования не всегда являются общедоступными для мониторинга заболевания, и разработка менее затратных по оборудованию и времени неинвазивных информативных методов является актуальной задачей [10]. В этом отношении представляется перспективным определение профиля циркулирующих цитокинов с использованием высокочувствительной мультикомпонентной технологии (multiplex system), позволяющей одновременно исследовать в одной пробе несколько цитокинов (8 и более) в зависимости от величины используемой панели.

Key words: ulcerative colitis, cytokines, resistance to conservative treatment.

В связи со сказанным **цель** настоящей работы состояла в определении частоты обнаружения и уровня циркулирующих цитокинов и их взаимосвязи с клинической активностью заболевания и эффективностью консервативной терапии.

Материал и методы исследования

Была исследована сыворотка крови у 37 больных ЯК, находившихся на лечении в Государственном научном центре колопроктологии в 2012–2013 гг. Диагноз устанавливали на основании данных клинико-инструментальных (колоноскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная томография и др.) и гистологического исследований в соответствии с международными критериями заболеваний [2]. Мужчин было 21, женщин – 16. Средний возраст составил $36,8 \pm 1,9$ года (18–68 лет). Длительность заболевания – от 1 месяца до 27 лет. Острое течение отмечено у 4 больных,

хроническое непрерывное и рецидивирующее — соответственно у 19 и 14. Тяжелая атака ЯК зарегистрирована у 18 пациентов, среднетяжелая — у 15 и легкая — у 4. Резистентность к лечению стероидными гормонами и зависимость от них наблюдались соответственно у 7 и 12 человек.

Тотальное поражение толстой кишки обнаружено в 32 случаях и левосторонний колит — в 5. Хирургическое лечение в объеме колэктомии выполнено 14 больным: колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки и илеостомией по Бруку — 10, колэктомия и резекция прямой кишки по Гартману с формированием илеостомы по Бруку — 2 и колэктомия с резекцией прямой кишки и формированием J-образного тонкокишечного резервуара и наданального илеоректального анастомоза — 2.

Кровь, взятую из локтевой вены, центрифугировали при скорости 3000 об/мин в течение 15 мин; сыворотку хранили до исследования при температуре -70°C . Определение цитокинов проводили на анализаторе протеинов «Bio-Plex» («Bio-Rad», США), представляющим собой проточную систему с двумя лазерами для детекции и регистрации флуоресценции биомолекулярных реакций на поверхности микросфер. В работе использовали тест-наборы для исследования 8 цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, *гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор* (ГМ-КСФ), *интерферон-гамма* (ИФН- γ) и *фактор некроза опухолей-альфа* (ФНО- α). Минимальный определяемый уровень цитокинов составил (пг/мл): ИЛ-2 — 0,54, ИЛ-4 — 0,16, ИЛ-6 — 1,50, ИЛ-8 — 1,11, ИЛ-10 — 2,17, ГМ-КСФ — 3,23, ИФН- γ — 1,72, ФНО- α — 1,67. Показатели, которые были ниже минимального уровня, принимали за 0. В качестве контрольной группы исследовали сыворотку крови 20 доноров.

Результаты исследований подвергали статистическому анализу с использованием метода Манна—Уитни для определения достоверности различий концентрации цитокинов и метода « ϕ » Фишера для оценки достоверности разности долей (процентов) при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные о частоте выявления циркулирующих цитокинов и их уровне у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ЯК представлены в табл. 1 и 2. Они показывают, что ИЛ-2 и ИЛ-4 обнаруживались у больных и в контрольной группе в единичных случаях. Остальные цитокины выявлялись с различной частотой у 13,3–100% больных ЯК и у 5–90% доноров. Причем показатели по ИЛ-8, ИФН- γ и ФНО- α не отличались существенно в подгруппах ЯК и в контрольной

группе. Цитокины ИЛ-6 и ИЛ-10 с более высокой частотой определялись у больных ЯК, а у пациентов с тяжелой его формой различия в частоте присутствия этих цитокинов и их концентрации были статистически значимыми относительно группы сравнения. Выраженная тенденция к увеличению частоты выявления (почти в 2 раза) ИЛ-6 и его концентрации (более чем в 8 раз) наблюдалась при тяжелой форме ЯК по сравнению со среднетяжелой формой. Уровень ИЛ-10 в этих подгруппах больных отличался незначительно. Концентрация ГМ-КСФ достоверно снижалась у пациентов со среднетяжелой формой ЯК по сравнению с контрольной группой и больными с тяжелой формой, у которых отмечалась тенденция к ее увеличению.

У 22 больных наблюдался эффект от консервативной терапии с развитием клинической ремиссии при лечении в клинике или продолжении курса терапии в амбулаторных условиях. У 15 человек консервативная терапия эффекта не имела, 14 пациентам этой группы было проведено хирургическое лечение в объеме субтотальной колэктомии.

В подгруппе больных, резистентных к консервативной терапии, с достоверно более высокой частотой обнаруживались ИЛ-6 (86,6%) и ИЛ-10 (66,6%) по сравнению с лицами, чувствительными к консервативному лечению (22,7% и 9,0%), и контрольной группой (5% и 10%) соответственно. Эти данные показывают, что наблюдается определенная диспропорция между более выраженной степенью изменений ИЛ-6, как доминирующего провоспалительного цитокина, по сравнению с ИЛ-10, который продуцируется регуляторными Т-клетками и функционирует как противовоспалительный цитокин: частота их выявления при тяжелой форме ЯК по сравнению с контрольной группой увеличивается соответственно в 17 и 7 раз. У резистентных пациентов в 2,5–3 раза чаще выявлялись также ГМ-КСФ и ИФН- γ (табл. 3). Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-10 в этой подгруппе пациентов значительно увеличивалась по сравнению с больными, чувствительными к консервативной терапии, и контрольной группой, причем степень изменения концентрации ИЛ-6 была более выражена (табл. 4).

Обнаруживалась зависимость эффективности консервативной терапии от количества и спектра циркулирующих цитокинов. У 12 из 15 (80%) больных, резистентных к консервативной терапии, выявлялись 3 и более циркулирующих цитокинов в сравнении с 5 из 22 (22,7%) пациентов, ответивших на терапию (табл. 5). Чувствительность и специфичность этого показателя (выявление 3 и более циркулирующих цитокинов) для прогнозирования неэффективности консервативной терапии составляют, таким образом, 80 и 77,3% соответственно. Наиболее часто наблюдалось сочетание цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, которое отмечено у 9 из 15 (60%) резистентных пациентов.

Таблица 1

Частота выявления циркулирующих цитокинов у больных язвенным колитом, абс. число (%)

Клиническая группа	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ГМ-КСФ	ИФН-γ	ФНО-α
Пациенты со среднетяжелой формой ЯК, n=15	2 (13,3)	0	5 (33,3)	15 (100,0)	4 (26,6)	2 (13,3)	4 (26,6)	2 (13,3)
Пациенты с тяжелой формой ЯК, n=18	0	1 (5,5)	11 (61,1)*	17 (94,4)	9 (50)*	8 (44,4)**	4 (22,2)	3 (16,6)
Контрольная группа, n=20	3 (15)	0	1 (5)	18 (90)	2 (10)	7 (35)	4 (20)	5 (25)

* p<0,05 – разница между группой больных ЯК с тяжелой формой и контрольной группой;
**p<0,05 – разница между группами больных с тяжелой и среднетяжелой формами ЯК.

Таблица 2

Уровень циркулирующих цитокинов у больных язвенным колитом, пг/мл (M±m)

Клиническая группа	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ГМ-КСФ	ИФН-γ	ФНО-α
Пациенты со среднетяжелой формой ЯК, n=15	5,1±2,2 (0–28,7)	26,9±6,2 (4,4–85,5)	16,0±9,3 (0–121)	2,7±2,5* (0–33)	16,8±15,6 (0–202)	16,5±18,0 (0–234)
Пациенты с тяжелой формой ЯК, n=18	42,4±21,2* (0–319)	39,5±9,3 (0–140)	22,7±6,4* (0–96,4)	23,0±5,6** (0–85,2)	9,3±4,7 (0–71,7)	14,2±8,3 (0–125)
Контрольная группа, n=20	1,5±1,8 (0–29,9)	32,1±5,1 (0–83,6)	5,2±4,1 (0–67,1)	14,3±4,1 (0–66,7)	7,5±3,2 (0–52,2)	20,3±18,7 (0–305)

* p<0,05 – разница между группами больных ЯК и контрольной группой,
**p<0,05 – разница между группами больных с тяжелой и среднетяжелой формами ЯК.

Таблица 3

Частота выявления циркулирующих цитокинов в зависимости от чувствительности к консервативной терапии, абс. число (%)

Клиническая группа	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ГМ-КСФ	ИФН-γ	ФНО-α
Пациенты с эффектом консервативной терапии, n=22	1 (4,5)	0	5 (22,7)	19 (86,3)	2 (9,0)	4 (18,1)	3 (13,6)	3 (13,6)
Пациенты без эффекта консервативной терапии, n=15	1 (6,6)	1 (6,6)	13 (86,6)**	15 (100,0)	10 (66,6)**	7 (46,6)	6 (40,0)	3 (20,0)
Контрольная группа, n=20	3 (15)	0	1 (5)	18 (90)	2 (10)	7 (35)	4 (20)	5 (25)

*p<0,05 – разница между группой пациентов и контрольной группой;
**p<0,05 – разница между группами пациентов с эффектом и без эффекта консервативной терапии.

Таблица 4

Уровень циркулирующих цитокинов в зависимости от чувствительности к консервативной терапии, пг/мл (M±m)

Клиническая группа	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ГМ-КСФ	ИФН-γ	ФНО-α
Пациенты с эффектом консервативной терапии, n=22	2,0±0,62 (0–10,9)	21,2±4,2 (0–74,1)	7,1±6,9 (0–121,0)	6,4±4,2 (0–74,0)	11,3±11,5 (0–202)	11,6±7,7 (0–136)
Пациенты без эффекта консервативной терапии, n=15	53,4±24,5** (0–319,0)	46,5±10,4 (4,8–140,0)	31,6±7,4** (0–96,4)	23,2±6,5 (0–85,2)	13,0±5,5 (0–71,7)	17,0±10,0 (0–125,0)
Контрольная группа, n=20	1,5±1,8 (0–29,9)	32,1±5,1 (0–83,6)	5,3±4,1 (0–67,2)	14,3±4,1 (0–66,7)	7,5±3,2 (0–52,2)	20,3±18,7 (0–305,0)

*p<0,05 – разница между группой пациентов и контрольной группой;
**p<0,05 – разница между группами пациентов с эффектом и без эффекта консервативной терапии.

У 7 из них, кроме указанных цитокинов, найдено еще от одного до трех цитокинов (ГМ-КСФ, ИФН-γ или ФНО-α). В группе чувствительных к терапии лиц сочетание ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 отмечено в 1 из 22 (4,5%) случаев (табл. 4).

В ранее проведенных исследованиях установлена связь нарушения продукции ряда цито-

кинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИФН-γ, ФНО-α и др.) в слизистой оболочке толстой кишки с клинико-эндоскопической активностью ЯК [9, 13, 15]. Между тем в большинстве работ не удалось установить значимость циркулирующих цитокинов для прогнозирования развития рецидива, тяжести течения заболевания

Таблица 5

Количество и спектр циркулирующих цитокинов в зависимости от эффекта консервативной терапии, абс. число (%)

Клиническая группа	Количество и спектр циркулирующих цитокинов		
	0–2	3–6	ИЛ-6+ИЛ-8+ИЛ-10
Пациенты с эффектом консервативной терапии, $n=22$	17 (77,3)	5 (22,7)	1 (4,5)
Пациенты без эффекта консервативной терапии, $n=15$	3 (20)**	12 (80)**	9 (60)**
Контрольная группа, $n=20$	16 (80)	4 (20)	1 (5)

* $p<0,05$ – разница между группой пациентов и контрольной группой;

** $p<0,05$ – разница между группами пациентов с эффектом и без эффекта консервативной терапии.

и эффективности лечения [6, 7, 13]. В частности, Т. Yamamoto и соавт. показали, что чувствительность и специфичность определения ИЛ-8 в слизистой оболочке прямой кишки для прогнозирования рецидива ЯК составили соответственно 75 и 71%, однако циркулирующие цитокины ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНО- α были обнаружены соответственно у 36, 12 и 14% больных без существенных различий их уровня при активном процессе и ремиссии [13]. По сообщению S. H. Azad и соавт., концентрация ИЛ-6 была повышена в период ремиссии у 73,3% против 45,4% больных с последующим наступлением или отсутствием рецидива заболевания, но различия не были статистически достоверными [6].

С другой стороны, M. L. Rodriguez-Peralvarez и соавт. наблюдали достоверное увеличение уровня циркулирующих цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-10 в сочетании с повышением концентрации ИЛ-6 у больных с умеренной и тяжелой формами в сравнении с неактивным ЯК. Чувствительность и специфичность теста составили 87,7 и 82,9% соответственно [10]. При этом в соотношении уровней цитокинов может иметь определенное значение относительный дефицит противовоспалительного цитокина ИЛ-10, способствующий продукции провоспалительных цитокинов и поддержанию персистирующего воспаления [11]. Увеличение концентрации ИЛ-6 у взрослых больных ЯК, выявленное в данном исследовании и вышеуказанными авторами, также наблюдалось при тяжелой форме ЯК у детей, у которых уровень ИЛ-6 коррелировал с последующим развитием резистентности к кортикостероидам [14].

Таким образом, в настоящей работе при использовании панели для определения 8 цитокинов у больных со среднетяжелой формой ЯК по сравнению со здоровыми донорами отмечалась выраженная тенденция к повышению частоты обнаружения и уровня циркулирующих ИЛ-6 и ИЛ-10, а при тяжелой форме – статистически значимые изменения данных показателей. Еще

более выраженные достоверные изменения этих показателей выявлялись у больных, резистентных к консервативной терапии, по сравнению с больными, отвечающими на терапию, и контрольной группой. У резистентных пациентов значительно увеличивался спектр циркулирующих цитокинов, преимущественно в виде профиля ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в сочетании с 1–3 из других исследованных цитокинов (ГМ-КСФ, ИФН- γ , ФНО- α).

Приведенные данные показывают, что необходимы дальнейшие исследования с расширением спектра изучаемых цитокинов и поиск их специфических профилей, значимых для прогнозирования течения заболевания и результатов его лечения.

Выводы

Частота выявления циркулирующих цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных язвенным колитом значительно увеличивается, составляя соответственно при среднетяжелой форме заболевания 33,3 и 26,6%, при тяжелой форме – 61,1 и 50%, у здоровых лиц – 5 и 10%. У больных тяжелой формой ЯК наблюдается существенное повышение уровня циркулирующих ИЛ-6 и ИЛ-10. Частота выявления и концентрация ИЛ-2, ИЛ-4, ГМ-КСФ, ИФН- γ и ФНО- α не имеют тенденции к увеличению.

У больных язвенным колитом, резистентных к консервативной терапии, частота обнаружения ИЛ-6 и ИЛ-10 составляет 86,6 и 66,6% соответственно, у больных, чувствительных к терапии, – 22,7 и 9,0%. У резистентных пациентов значительно увеличивается концентрация циркулирующих ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ГМ-КСФ.

Три и более циркулирующих цитокина выявляются у 80% больных, резистентных к консервативной терапии, и у 22,7% пациентов, отвечающих на терапию. Профиль цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в этих группах наблюдался соответственно у 60 и 4,5% больных.

Список литературы

1. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(4):69-78.
1. Konovich Ye.A., Khalif I.L., Shapina M.V. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(4):69-78.
2. Михайлова Т.Л., Халиф И.Л. Язвенный колит. Клиническая характеристика. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. М.: Миклош, 2008. С. 136-47.
2. Mikhaylova T.L., Khalif I.L. Ulcerative colitis. Clinical features. In the book: Inflammatory bowel diseases / ed.: G.I. Vorob'yev, I.L. Khalif. M.: Miklosh, 2008. P. 136-47.
3. Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Белоусова Е.А. Консервативное лечение язвенного колита и болезни Крона. В кн.: Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. М.: Миклош, 2008. С. 247-87.
3. Khalif I.L., Mikhaylova T.L., Byelousova Ye.A. Conservative treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. In the book: Inflammatory bowel diseases / ed.: G.I. Vorob'yev, I.L. Khalif. M.: Miklosh, 2008. P. 247-87.
4. Хачатурова Э.А., Кашиников В.Н., Савушкин А.В. и др. Роль интенсивной терапии в улучшении результатов хирургического лечения больных язвенным колитом. Колопроктология 2013; 4:22-6.
4. Khachaturova E.A., Kashnikov V.N., Savushkin A.V., et al., The role of intensive care in improvement of surgical treatment results at ulcerative colitis. Koloproktologiya 2013; 4:22-6.
5. Abreu M.T., Fukata M., Breglio K. Innate immunity and its implications on pathogenesis of inflammatory bowel disease. In: Inflammatory bowel disease. Eds. Targan SR et al. 2010:64-81.
6. Azad S.H., Sood N., Sood A. Biological and histological parameters of relapse in ulcerative colitis: A prospective study. The Saudi J Gastroenterol 2011; 17(3):194-8.
7. Garcia-Sanchez V., Gonzalez R., Iglesias-Flores E., et al. Can systemic cytokines predict relapse of Inflammatory bowel disease? Hepatogastroenterology 2010; 57:524-30.
8. MacDonald T.T., Monteleone G. Adaptive immunity: Effector and inhibitory cytokine pathways in gut inflammation. In: Inflammatory bowel disease / Eds. Targan S.R., et al. 2010:82-91.
9. Müzes G., Molnar B., Tullassay Z., Sipos F. Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2012; 18(41):5848-61.
10. Rodriguez-Peralvarez M.L., Sanchez V.G., Pastor C.M., et al. Role of serum cytokine profile in ulcerative colitis assessment. Inflamm Bowel Dis 2012; 18:1864-71.
11. Szkaradkiewicz A., Marciniak R., Chudzicka-Strugata I., et al. Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients. Arch Immunol Ther Exp 2009; 57:291-4.
12. Strober W., Fuss I.J. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011; 140:1756-67.
13. Yamamoto T., Umegae S., Kitagawa T., et al. Systemic and local cytokine production in quiescent ulcerative colitis and its relationship to future relapse: A prospective pilot study. Inflamm Bowel Dis 2005; 11:589-96.
14. Wine E., Mack D.R., Hyams J., et al. Interleukin-6 is associated with steroid resistance and reflects activity in severe pediatric ulcerative colitis. J Crohns colitis 2013; Jan 19 (Epub a head of print).
15. Zahn A., Giese T., Karner M., et al. Transcript levels of cytokine and chemokines correlate with clinical and endoscopic activity in ulcerative colitis. BMC Gastroenterol 2009; 9:13.

Синдром Золлингера – Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения

И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый, Д. Т. Дичева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Zollinger–Ellison syndrome: modern aspects of diagnostics and treatment

I. V. Maev, D. N. Andreev, Yu. A. Kucheryavyy, D. T. Dicheva

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

Цель обзора. Отразить современные представления о клинике, диагностике и лечении синдрома Золлингера–Эллисона (СЗЭ).

Основные положения. СЗЭ относится к редким заболеваниям, сопряженным с состоянием внутрижелудочной гиперацидности. Явление гиперацидности в рамках СЗЭ обусловлено гипергастринемией, ассоциированной с эктопической продукцией гастрина гастрин-продуцирующей опухолью — гастриномой. Заболевание нередко развивается у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. Клиническая картина СЗЭ представляет прямое отражение гиперсекреции соляной кислоты с формированием эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

The aim of review. To reflect modern concepts on clinic, diagnostics and treatment of *Zollinger–Ellison syndrome* (ZES).

Key points. ZES is rare disease related to intragastric hyperacidity. Phenomenon of hyperacidity in ZES patients is caused by hypergastrinemia associated with ectopic gastrin production. Disease frequently develops in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome of the 1-st type. Clinical presentation of ZES directly reflects hypersecretion of hydrochloric acid with development of erosive — ulcerative lesions of esophagus, stomach and duodenum, resistant to standard doses of *proton pump inhibitors* (PPI). One of basic methods of ZES diagnostics is assessment of serum gastrin level and intragastric acid production. Conservative

Маев Игорь Вениаминович — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Контактная информация: proped@mail.ru

Maev Igor V — corresponding member of the Russian Academy of Science, MD, PhD, professor head of the Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry». Contact information: proped@mail.ru

Андреев Дмитрий Николаевич — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Контактная информация dna-mit8@mail.ru; Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Andreev Dmitry N — assistant lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry». Contact information: dna-mit8@mail.ru; Moscow, street Delegatskaya, d. 20, bld. 1

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова

Kucheryavyy Yuri A — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry».

Дичева Диана Тодоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Контактная информация: di.di4eva@yandex.ru

Dicheva Diana T — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry». Contact information: di.di4eva@yandex.ru

цатиперстной кишки, резистентных к терапии стандартными дозами ингибиторов протонной помпы (ИПП). Одними из базисных методов диагностики СЗЭ являются определение уровня сывороточного гастрина и изучение состояния внутрижелудочного кислотообразования. Консервативная терапия включает назначение высоких доз ИПП, а также аналогов октреотида.

Заключение. Несмотря на то, что СЗЭ не относится к широко распространенным заболеваниям, знание о клиническом течении этой патологии важно для ее своевременного распознавания. Необходимо включение СЗЭ в круг дифференциальной диагностики у пациентов с часто рецидивирующими и резистентными к терапии стандартными дозами ИПП эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: синдром Золлингера–Эллисона, гастринома, нейроэндокринная опухоль, гипергастринемия, гастрин, гиперацидность.

treatment includes prescription of high PPI doses, and octreotide analogues.

Conclusion. ZES is not a common disease, anyhow knowledge of its clinical course is important for duly recognition. ZES should be considered at differential diagnostics in patients with frequently relapsing upper gastro-intestinal erosive-ulcerative lesions and in patients resistant to standard doses of PPI.

Key words: Zollinger–Ellison syndrome, gastrinoma, neuroendocrine tumor, hypergastrinemia, gastrin, hyperacidity.

Синдром Золлингера–Эллисона (СЗЭ) — это клинический синдром, обусловленный гипергастринемией, ассоциированной с эктопической продукцией гастрина гастриномой [1, 39].

Впервые заболевание было описано в 1955 г. американскими хирургами медицинского центра Университета штата Огайо (США) R. M. Zollinger и E. H. Ellison (рис. 1). Специалисты сделали сообщение о двух пациентах с рецидивирующими и рефрактерными к терапии множественными язвенными дефектами двенадцатиперстной кишки (ДПК), выраженной гиперсекрецией соляной кислоты и неbeta-клеточными опухолями в поджелудочной железе (ПЖ) [101]. Клинические признаки описанного заболевания получили название в честь своих авторов. Несколько позже, открыв историю исследования данной патологии, объединяющей научные и практические интересы врачей различных спе-

циальностей, была установлена причинно-следственная связь СЗЭ с гиперпродукцией гастрина [76].

На сегодняшний день большинство врачей обычно используют термины «гастринома» и «СЗЭ» как синонимы, хотя важно помнить, что некоторые морфологи, под термином «гастринома» подразумевают любую опухоль, содержащую гастрин при иммуногистохимическом анализе (рак яичников, феохромоцитомы, невринома слухового нерва и др.) [41, 77]. Необходимо понимать, что СЗЭ является лишь клиническим отражением гиперпродукции гастрина в организме [39].

Эпидемиология

Гастринома является сложной гормонально-активной *нейроэндокринной опухолью* (НЭО), второй по частоте НЭО ПЖ после инсулиномы [5, 69]. Большинство гастрином являются спорадическими (несемейными), однако примерно в четверти случаев ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) [1, 6, 39]. Так, согласно различным выборкам, гастринома с СЗЭ выявляется у 20–61% пациентов с синдромом МЭН-1, и наоборот, синдром МЭН-1 обнаруживается у 30–38% всех пациентов с гастриномами [13, 31, 39], ежегодный показатель заболеваемости составляет соответственно 0,5–1,5 на 1 млн человек [39] и 0,2–2 на 100 тыс. населения [83]. При анализе этиологической структуры язвенных поражений желудка и ДПК СЗЭ составляет 0,1–1% [1, 39].

По литературным данным, СЗЭ обычно выявляется в возрасте 41–53 лет [39]. Четкой гендерной предрасположенности не найдено, хотя в целом заболеваемость у мужчин несколько



Рис. 1. Robert M. Zollinger (1903–1992) и Edwin H. Ellison (1918–1970)

выше, чем у женщин, и составляет 44–70% от всех заболевших [31, 80].

Патофизиология, патоморфология, естественное течение и прогрессирование гастрином

В основе возникновения гастрином лежат генетические мутации, приводящие к бесконтрольной пролиферации гормонально-активных клеток. Источником развития гастрин-продуцирующих опухолей являются мультипотентные стволовые клетки [6, 41].

К сегодняшнему моменту многочисленные исследования показали, что в отличие от наиболее распространенных неэндокринных опухолей (например, рака толстой кишки или аденокарциномы ПЖ) мутации общих онкогенов (*Ras*, *Fos*, *c-Myc*, *Src*, *Jun*) и общих генов-супрессоров опухоли (*p53*, *Rb*) менее характерны и являются редкостью для НЭО [17, 52, 78].

Идентифицирование генетических альтераций, ответственных за инициирование онкогенеза при спорадических гастриномах, мало изучено. В последних исследованиях, среди цитогенетических нарушений, ассоциированных с гастриномами, отмечались мутации генов онко-супрессоров (*INK4a*, *Smad4*, *MEN1*), мутации генов хроматин ремоделирующего комплекса (*ATRX/DAXX*), амплификация прото-онкогена *HER2/neu* (*ErbB-2*), гиперактивация сигнального пути *PI3K/AKT/mTOR*, а также повышенная экспрессия ряда факторов роста и/или их рецепторов [4, 17, 19, 21, 78].

По современным данным, наиболее частой локализацией гастрином являются стенка ДПК (60–80%) и ПЖ (10–40%) [5, 22, 35, 38, 39, 76]. Эти наблюдения сильно отличаются от старых литературных источников, где указывалось,

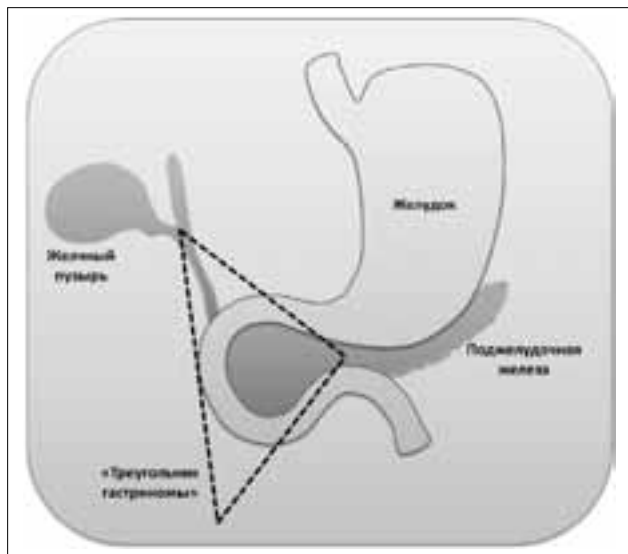


Рис. 2. Условная анатомическая область «треугольник гастриномы» [86]

что в 80% случаев гастриномы находят в ПЖ и лишь в 12–20% — в ДПК [23]. Диаметрально противоположные воззрения, безусловно, связаны с совершенствованием в последние несколько десятилетий инструментальных диагностических методик.

Известно, что около 80% гастрином обнаруживается в анатомической области, известной как «треугольник гастриномы» (*gastrinoma triangle*). Границами этой области являются место слияния пузырного и общего желчных протоков, точка между средней и нижней третями ДПК и проекция зоны соединения головки и тела ПЖ (рис. 2). Более редко гастриномы локализуются в яичниках, печени, желчных путях, желудке, почечной капсуле и в тощей кишке [22, 39, 41, 85]. Кроме того, описаны единичные случаи места их локализации в желудочке сердца и легких [16, 58].

Структура гастрином может быть трабекулярной, солидной или железистой. Размеры варьируют от 0,4 до 15 см, в среднем составляют 4 см [2]. При этом отмечается, что опухоли, локализованные в стенке ДПК, имеют малые размеры, редко превышающие 1 см [3, 35, 38, 39].

Клетки гастриномы круглой формы с небольшими ядрами и различимыми ядрышками. Они, как правило, умеренно- или высококодифференцированные и экспрессируют иммунофенотипические маркеры НЭО — хромогранин А (*CgA*), синаптофизин, нейроспецифическую энолазу и маркер молекул нейроадгезии (*CD56*). Помимо этого выявляются маркеры экзокринной дифференцировки — цитокератин 19 и цитокератин 20. Таким образом, коэкспрессия маркеров нейроэндокринной и экзокринной дифференцировки указывает на то, что гастриномы одновременно являются нейроэндокринными и экзокринными новообразованиями [2, 32].

Согласно ранним литературным данным, гастриномы — достаточно агрессивные опухоли с высоким уровнем малигнизации, варьирующим от 60 до 90% [23]. Вместе с тем на сегодняшний день предполагается, что мнение о безусловной злокачественности гастрином несколько завышено. Два исследования Национальных институтов здоровья США (*National Institutes of Health; NIH*) выявили, что для гастрином характерны две основные модели роста:

- агрессивный (злокачественное течение — 25% случаев от всех гастрином);
- неагрессивный (условно доброкачественное течение — 75%).

10-летняя выживаемость пациентов с опухолями агрессивного роста составляет только 30%, тогда как в группе без агрессивного роста — 96% [62, 97].

Метастазирование гастриномы, как правило, происходит в печень, регионарные лимфатические

узлы и кости. Реже находят метастазы в селезенку, брюшину и средостение. Важным предиктором метастазов в печени является локализация опухоли в ПЖ при размерах более 3 см [35, 39].

У лиц с уже имеющимися метастазами в печень дальнейшее ускорение процесса может варьировать. В исследовании V. E. Sutliff и соавт. среди пациентов с СЗЭ (не получающих терапию) и метастатическим поражением печени на протяжении 29-месячного периода зафиксирована различная активность роста метастазов. Так, у 26% больных не было отмечено прогрессирования метастатического процесса, у 32% имелся незначительный рост и у 42% наблюдалось быстрое прогрессирование. При этом 62% пациентов с быстрым темпом прогрессирования метастазирования погибли в течение периода наблюдения, в то время как летальных исходов в двух других группах не зарегистрировано [89].

Наличие метастазов в кости является неблагоприятным прогностическим фактором. Выживаемость таких пациентов составляет $1,9 \pm 0,4$ года [100]. Стоит отметить, что среди всех случаев метастазирования скелета у человека наиболее часто поражаются губчатые кости — таза (75%), лопатки и ребра [39].

Гастрономы помимо гастрин способны продуцировать ряд других гормонов и пептидов. В частности, в ткани гастринны при иммуногистохимическом анализе могут определяться панкреатический полипептид, соматостатин, инсулин, глюкагон, адренкортикотропный гормон и вазоактивный интестинальный пептид [38, 39, 41]. В рамках СЗЭ значимость их продукции в клиническом плане незначительна. Тем не менее, развитие эктопического кушингоидного синдрома (вследствие гиперпродукции адренкортикотропного гормона опухолью) у таких больных служит плохим прогнозом (выживаемость $1,7 \pm 0,4$ года) [100].

Однако, как уже говорилось выше, главным элементом патогенеза СЗЭ, находящим отражение в клинической картине заболевания, является

гипергастринемия и связанная с ней гиперпродукция соляной кислоты париетальными клетками желудка. Длительная стимуляция гастрином париетальных клеток приводит к их повышенной пролиферации и гиперплазии [80]. Аналогичные явления происходят и с ECL-клетками с возможным развитием карциноидных опухолей желудка 2-го типа (ECL-клеточные карциноиды; ECL-омы). Эти опухоли выявляются у 13–30% пациентов с СЗЭ, ассоциированным с синдромом МЭН-1, и у 0–0,6% больных со спорадическими гастриномами. Как правило, они мультицентричны, имеют низкий митотический индекс, размеры до 1 см в диаметре и ограничиваются слизистой оболочкой и подслизистой основой [45, 73].

Диагностика

Клиническая картина СЗЭ является прямым отражением гиперсекреции соляной кислоты. Локализация гастриномы (дуоденальная или панкреатическая) не оказывает существенного влияния на вариабельность и характер симптоматики у пациентов с СЗЭ [33]. Частота основных клинических проявлений представлена в табл. 1.

Эрозивно-язвенное поражение желудка и ДПК при СЗЭ сопровождается характерными болями в эпигастрии «язвенноподобного» типа и выявляется у 75–98% пациентов [31, 39, 80]. В начале заболевания болевой абдоминальный синдром является абсолютно типичным и мало чем отличается от других форм язвенной болезни (*H. pylori*-ассоциированной или НПВП-индуцированной) [38]. Предположить наличие СЗЭ на данном этапе можно при агрессивном (с частыми обострениями — 3–5 и более раз в год) и/или рефрактерном к стандартной терапии течении болезни [1, 35, 38, 39, 80]. Кроме того, большинство пациентов с СЗЭ являются *H. pylori*-негативными (50–90%) и не имеют в анамнезе сведений о длительном приеме НПВП [96]. Условной особенностью СЗЭ являются эпизоды рвоты кислым желудочным содержимым на высоте болей [1]. В дальнейшем по мере

Таблица 1

Частота (%) основных клинических проявлений при СЗЭ
(сводные показатели по [3, 11, 14, 78, 80])

Клиническое проявление	Данные Национальных институтов здоровья США	Данные литературы
Абдоминальный болевой синдром	75	26–98
Диарея	73	17–73
Изжога	44	0–56
Тошнота	30	8–37
Рвота	25	26–51
Кровотечения	24	8–75
Перфорация	5	5–18
Стриктуры пищевода	4	4–6

прогрессирования заболевания боли могут приобретать постоянный характер.

Большинство пациентов с СЗЭ имеют типичную локализацию и характер язвенных дефектов ДПК на момент постановки диагноза, что контрастирует с более ранними литературными данными об атипичности локализации (постбульбарные язвы, язвы тощей кишки), а также о наличии множественных язвенных дефектов [35, 38, 41, 80]. Следует отметить, что у 18–29% больных ко времени постановки диагноза СЗЭ язвенные дефекты могут не обнаруживаться, что обусловлено циклическим течением болезни (обострение, ремиссия) и применением *ингибиторов протонной помпы* (ИПП) до проведения эндоскопического исследования [80].

Явления *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ), в частности изжога, обнаруживаются более чем у половины (56%) пациентов с СЗЭ [80]. Симптомы ГЭРБ и наличие рефлюкс-эзофагита фиксируются у 49–61% больных уже при первичной диагностике. Тяжесть рефлюкс-эзофагита по Лос-Анджелесской классификации при СЗЭ может варьировать от легких степеней (А, В) до тяжелых (С, D) с развитием таких осложнений, как стриктуры и пищевод Баррета [54].

В ранних источниках литературы нередко отмечалось, что для эрозивно-язвенного поражения желудка и ДПК, а также рефлюкс-эзофагита в рамках СЗЭ характерна высокая (до 100%) частота развития осложнений (гастродуоденальные кровотечения, перфорации, пенетрации, стриктуры и непроходимость пищевода). Однако согласно современным данным частота указанных осложнений не превышает 30%, что, несомненно, связано с успехами антисекреторной терапии, достигнутыми в последние годы [33].

Диарея является вторым после абдоминальной боли наиболее частым симптомом СЗЭ (до 73%). В 9–10% случаев она может быть единственным симптомом рассматриваемой патологии [80]. В основе развития хронической диареи при СЗЭ также лежит гиперпродукция соляной кислоты. На сегодняшний день не существует доказательств, что высокий уровень сывороточного гастрин имеет непосредственное влияние на развитие диареи путем стимуляции кишечной секреции и моторики, как предполагалось ранее [23, 38, 39, 80]. Соляная кислота оказывает прямое разрушающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки, а также индуцирует развитие компенсаторной секреторной диареи. Кроме того, низкий уровень внутрипросветного рН в ДПК и начальных отделах тощей кишки способствует сохранению высокой активности пепсина, обладающего детергентными свойствами по отношению к энтероцитам [39, 92].

Развитие стеатореи является результатом инaktivации панкреатических липазы и фосфолипазы

под воздействием низких значений внутрипросветного рН в ДПК. Помимо этого происходит преципитация ряда желчных кислот с нарушением формирования мицелл, что еще более усугубляет всасывание жиров (крупных гидрофобных молекул) альтернативными путями (пиноцитоз) в тонкой кишке [1, 39].

Клиническая картина СЗЭ при спорадических гастриномах и гастриномах в рамках синдрома МЭН-1 не имеет высокоспецифичных отличий. Между тем необходимо обратить внимание на ряд особенностей, которые должны ориентировать врача на возможное сочетание СЗЭ с синдромом МЭН-1 [31, 37, 40, 80]:

- нефролитиаз и почечные колики в анамнезе (47%);
- более ранний возраст начала заболевания (средний возраст дебюта – 34 года);
- отягощенный по эндокринопатиям семейный анамнез (72%);
- гиперпаратиреоз (88–94%);
- заболевания гипофиза (31–60%);
- карциноидные опухоли желудка/bronхов/вилочковой железы (6–30%);
- другие функционально активные НЭО ПЖ (6–16%).

Таким образом, диагноз СЗЭ должен быть заподозрен: у всех пациентов с тяжелой, *H. pylori*-негативной и НПВП-неассоциированной, резистентной к терапии язвенной болезнью желудка или ДПК; с тяжелым рефлюкс-эзофагитом; с диареей неясного генеза; с отягощенным по эндокринопатиям семейным анамнезом [1, 31, 35, 38, 39, 80].

На диагноз СЗЭ должны также ориентировать утолщенные складки слизистой оболочки желудка. Эта особенность, выявляемая при проведении *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС), является отражением гиперпластических процессов в слизистой желудка и обнаруживается в 94% случаев [80].

Стоит отметить, что, несмотря на совершенствование диагностических методик и повышение осведомленности врачей, СЗЭ продолжает диагностироваться с существенной задержкой. От момента манифестации симптоматики до постановки диагноза проходит, как правило, от 4 до 6 лет [31, 80]. Одной из главных причин такой тенденции является широкое использование ИПП, что в большинстве случаев усложняет и откладывает постановку правильного диагноза. Высокая эффективность и продолжительность их действия, по сути, могут маскировать СЗЭ, особенно в дебюте заболевания. С другой стороны, длительное применение ИПП может само по себе индуцировать компенсаторную гипергастринемию, приводя к ложной диагностике СЗЭ. Так, длительный прием ИПП при таких состояниях, как ГЭРБ и *H. pylori*-ассоциированная язвенная болезнь, в 80–100% случаев приводит к гипергастринемии

Таблица 2

Чувствительность различных методов визуализационной диагностики при выявлении гастрином (сводные данные по [20, 30, 39, 51, 52, 82, 90])

Метод	Локализация, %	
	первичной опухоли	метастазов
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	22 (6–70)	44 (14–76)
Компьютерная томография	42 (33–100)	70 (35–100)
Магнитно-резонансная томография	27 (21–100)	80 (67–100)
Селективная абдоминальная ангиография	70 (35–100)	–
Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов	70 (58–77)	93 (88–100)
Эндоскопическое ультразвуковое исследование	70 (40–100)	–
Интраоперационное ультразвуковое исследование	91 (80–100)	–

с повышением уровня сывороточного гастрина до 5 раз [10, 12, 18, 56].

Безусловно, одним из базисных методов диагностики СЗЭ является определение уровня сывороточного гастрина. У 97–99% пациентов с СЗЭ определяется гипергастринемия [15], остальные 1–3% больных с нормальными уровнями сывороточного гастрина представляют две отдельные группы пациентов. Первая группа – это больные с ассоциированным синдромом МЭН-1, которым была проведена паратиреоидэктомия с целью коррекции гиперпаратиреоза [37, 61, 65]. Вторую группу представляют пациенты, которым ранее уже проводилась резекция гастриномы, однако заболевание вылечено не было в связи с множественностью поражения или его рецидивированием [15].

Для исключения ложноположительных результатов перед определением уровня сывороточного гастрина следует отменить прием ИПП на срок не менее недели [12, 15]. В данный период, когда ожидается нормализация уровня сывороточного гастрита у лиц без СЗЭ, пациентам с симптоматической целью допускается применение антацидных препаратов, хотя данный обсуждаемый экспертами вопрос не регламентируется каким-либо стандартами.

Норма сывороточного гастрина составляет менее 150 пг/л. У пациентов с СЗЭ определяется как минимум десятикратное увеличение этого показателя (как правило, за расчетную точку принимают уровень >1000 пг/мл) [10, 15, 35, 39, 76].

Чтобы исключить другие причины гипергастринемии (атрофический гастрит, *H. pylori*-ассоциированный гастрит, пернициозная анемия, хроническая почечная недостаточность, применение антисекреторной терапии, ваготомия), целесообразно повторное определение сывороточного гастрина в совокупности с определением рН желудочного сока [10, 15, 29, 70]. В силу кратковременности исследования определение рН во время проведения ЭГДС недостаточно информативно. Методом выбора является 24-часовая внутриже-

лудочная рН-метрия. Непрерывный тип кислотообразования, стойкая гиперацидность с рН ≤1,5 и повторные показатели сывороточного гастрина >1000 пг/мл служат существенным основанием для постановки диагноза СЗЭ. Значение рН от 1,5 до 2,5 соответствует нормальному уровню кислотообразования, а выше 2,5 – гипоацидности, что, в свою очередь, исключает диагноз СЗЭ.

В случае если показатель рН желудочного сока ≤1,5, а повторный уровень сывороточного гастрина располагается в диапазоне от 150 до 1000 пг/мл, рекомендуется проведение провокационных тестов с внутривенным введением кальция (5 мг/кг в 1 ч в течение 3 ч) или секретина (3 ед/кг в 1 ч) [14, 15, 47, 79]. В настоящее время наиболее широко распространен провокационный тест с использованием синтетического секретина. Положительным диагностическим критерием данного теста должно являться повышение уровня сывороточного гастрина на >200 пг/мл. Однако относительно недавно было показано, что его повышение на >120 пг/мл имеет значительно более высокую чувствительность, чем прежний критерий (94% против 83%), без потери специфичности (100%) [14].

В качестве альтернативы провокационным тестам на этом этапе диагностического алгоритма может применяться тест определения базального уровня желудочной секреции (БУЖС). Базальная секреция кислоты >15 мэкв/ч (или 5 мэкв/ч после частичной резекции желудка) заставляет предположить диагноз СЗЭ [79]. Стоит отметить, что в настоящее время в России определение БУЖС с помощью аспирационного метода изучения кислотообразования практически не проводится. Наиболее распространен в клинической практике метод 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии, позволяющий оценить уровень кислотообразования как натощак, так и после еды. С нашей точки зрения, в случае если показатель рН желудочного сока ≤1,5, т. е. соответствует гиперацидности, а повторные значения сывороточного гастрина располагаются в диапазоне от 150 до 1000 пг/мл, целесообразно проведение 48-часо-

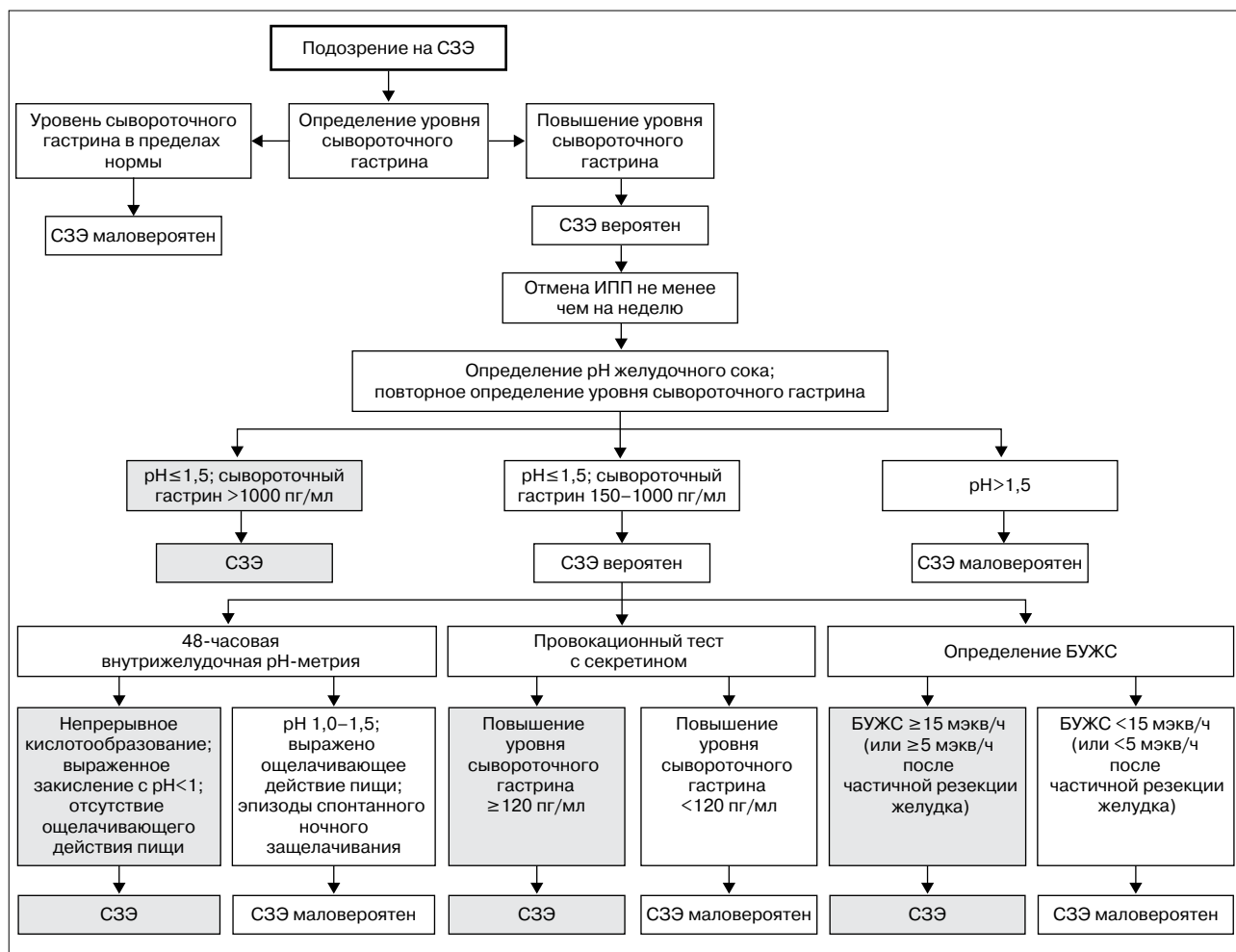


Рис. 3. Алгоритм диагностики синдрома Золлингера–Эллисона

Примечание. СЗЭ – синдром Золлингера–Эллисона, ИПП – ингибитор протонной помпы, БУЖС – базальный уровень желудочной секреции

вой внутрижелудочной pH-метрии, что может повысить чувствительность метода. При подобной модификации уровень кислотообразования оценивается на протяжении двух последующих суток, что повышает диагностическую значимость полученных результатов. Для пациентов с СЗЭ характерен непрерывный тип кислотообразования с выраженным закислением на всех 3–5 регистрирующих датчиках. Как правило, pH-грамма имеет малый размах колебаний, pH не превышает 1, чаще варьирует от 0,2 до 0,5. Достаточно характерно большое количество «кислых рефлюксов в пищевод». Практически отсутствует ощелачивающее действие пищи.

Основные этапы вышеназванного алгоритма диагностики СЗЭ приведены на рис. 3.

При подозрении на ассоциацию СЗЭ с синдромом МЭН-1 необходимо определение уровня CgA. Его значение >10 нмоль/л (норма 4,5 нмоль/л) свидетельствует о наличии синдрома МЭН-1. При этом уровень >75 нмоль/л часто связан с неблагоприятным клиническим прогнозом [1, 6, 8]. Также возможно применение молекулярно-генетических

методов исследования на предмет выявления герминальных мутаций в гене МЭН-1 [6, 21].

Для определения локализации и стадии опухоли, а также выявления метастазов необходимо проведение дополнительных визуализационных методов диагностики. Однако ввиду небольших размеров новообразований большинство таких методов имеют достаточно ограниченное значение [39, 52, 82, 90].

Наиболее важным методом диагностики на этой стадии является *сцинтиграфия рецепторов к соматостатину* (СРС) с использованием ^{111}In -пентетреотида и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Современные исследования показали, что данный метод имеет наивысшую чувствительность при определении локализации опухоли и выявлении метастазов в сравнении с традиционными визуализационными методами исследования. Это позволяет позиционировать его как метод выбора при первичном обследовании пациентов с СЗЭ. В целом СРС приводит к выявлению первичной локализации гастриномы в 58–77%, а метастазов – в более чем 88% случаев [1, 28, 30, 39, 52, 88, 95].

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) является ценным методом для диагностики гастрином, локализованных в ПЖ, с чувствительностью более 85%. Однако чувствительность ЭУЗИ при визуализации гастрином в стенке ДПК не превышает 50% [7, 42, 51, 82].

Традиционные методы визуализации, к которым относится компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, имеют достаточно низкую чувствительность, коррелирующую с размерами опухоли. Так, при гастриномах <1 см чувствительность не превышает 20%, при размерах 1–3 см – 30–40%, при >4 см – превышает 50% [39, 52, 69, 82, 90]. Тем не менее, магнитно-резонансная томография считается одним из наиболее чувствительных методов для визуализации метастазов в печени и костях скелета у пациентов с НЭО и рекомендуется для мониторинга ответа на терапию [20, 90].

Поскольку большинство гастрином являются гиперваскуляризированными образованиями, для определения локализации первичной опухоли целесообразно выполнение селективной абдоминальной ангиографии. Чувствительность этого метода может достигать 75%, однако высокая инвазивность ограничивает его применение [39, 49, 82].

Большое внимание сегодня уделяется возможностям позитронно-эмиссионной томографии при выявлении НЭО. Недавние исследования показывают, что ¹¹C-5-гидрокситриптофан и аналоги соматостатина, меченные ⁶⁸Ga (⁶⁸Ga-DOTA-tyr3-октреотид), имеют большую чувствительность, чем СРС и традиционные методы диагностики [27, 82, 88]. Примерно у 20% пациентов традиционные методы визуализации и СРС не позволяют выявить признаки объемного образования и его локализацию [62]. В таких случаях целесообразно проведение лапароскопии с выполнением интраоперационного УЗИ или трансиллюминации ДПК [11].

Лечение

Радикальным методом лечения гастрином является хирургическое удаление солитарной опухоли в случае ее обнаружения методами, представленными выше. У пациентов с синдромом МЭН-1, неоперабельных больных (с метастатическим распространенным процессом) или при невозможности обнаружения опухолевого очага в большинстве случаев применимы методики консервативной терапии и/или паллиативного хирургического лечения (приводятся ниже).

Первый опыт радикального лечения гастрином имел неудовлетворительные результаты с полным излечением после радикальной резекции в пределах 10%. Вероятно, это было связано с возможностью диагностики только крупных новообразований и низкой разрешающей способностью методик визуализации в выявлении метастатических оча-

гов, что способствовало впечатлению о псевдорадикальности вмешательства. В настоящее время результаты радикального хирургического лечения более оптимистичны: примерно у 50% пациентов с СЗЭ отмечается излечение без последующего рецидивирования в течение 5–10 лет проспективного наблюдения [48, 63, 64]. Безусловно, такие результаты связаны с совершенствованием диагностических методик, позволяющих выявлять опухоли малых размеров внепанкреатической локализации.

Существуют указания, что в случае невозможности точного определения локализации опухоли и предпочтения хирургической тактики лечения в ходе диагностической лапаротомии необходима тщательная ревизия зоны ДПК с проведением дуоденотомии и визуального и пальпаторного осмотра всех стенок кишки на предмет поиска не визуализированных на предоперационном этапе опухолей [60].

Вопрос о проведении оперативного вмешательства у пациентов с СЗЭ в рамках синдрома МЭН-1 является довольно спорным. Частота излечения после хирургических вмешательств у этой группы пациентов не превышает 5%, что объясняется мультицентрическим ростом опухолей, их малыми размерами (<0,5 см), а также метастатическим поражением лимфатических узлов (>50% случаев). Поскольку в ряде исследований было продемонстрировано, что у пациентов с СЗЭ в рамках синдрома МЭН-1 опухоли <2 см не связаны с повышенной летальностью, панкреатодуоденальная резекция (операция Уиппла) рекомендуется лишь при размерах гастрином >2 см в головке ПЖ [59, 94].

Главными целями медикаментозной терапии при СЗЭ является снижение гиперсекреции соляной кислоты, а также контроль роста опухоли и ее метастатической активности [1, 12, 33, 35, 38, 39, 52, 92].

До конца 1970-х годов единственным эффективным методом предотвращения рецидивирующих язв и кровотечений вследствие гиперсекреции соляной кислоты служила тотальная гастрэктомия. Внедрение в клиническую практику блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов несколько уменьшило количество гастрэктомий, однако основной причиной смертельных исходов у больных с СЗЭ оставались осложнения язвенных поражений желудка и ДПК из-за отсутствия адекватного контроля кислотообразования.

В силу того что ИПП доказали свою безопасность и эффективность в подавлении гиперсекреции соляной кислоты, они полностью вытеснили блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов из терапевтического арсенала при СЗЭ [12, 39, 53, 70, 92, 98]. Уникальность ИПП состоит в том, что они высокоселективно блокируют терминальную молекулу кислотопродукции – H⁺, K⁺-АТФазу

(протонную помпу). По химической природе ИПП являются слабыми основаниями, они накапливаются в канальцах париетальных клеток, где в кислой среде ($\text{pH} \leq 1$) происходит их преобразование в активную форму (сульфенамид). Сульфенамид ковалентно с помощью дисульфидных связей соединяется с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию H^+ , K^+ -АТФазы и угнетению секреции соляной кислоты. Кислотосупрессивный эффект ИПП по отношению как к базальной, так и к стимулированной секреции длится в течение 24 ч и более [1, 39, 98].

Главной целью назначения ИПП пациентам с СЗЭ является достижение стойкой клинической и эндоскопической ремиссии. В ходе различных исследований установлено, что в случаях неосложненного СЗЭ надежным критерием, отражающим адекватный контроль секреторной функции, является снижение БУЖС ниже 10 мэкв/ч до момента следующего приема препарата, в случаях СЗЭ, ассоциированного с синдромом МЭН-1, тяжелым рефлюкс-эзофагитом, или у больных с частичной резекцией желудка — значения БУЖС ниже 5 мэкв/ч [53, 57, 92].

Несмотря на высокую эффективность ИПП, показано, что стандартные дозы препаратов (20 мг/сут омепразола) позволяют адекватно контролировать желудочную секрецию не более чем у 68% пациентов с СЗЭ [91].

Для достижения вышеуказанных целей терапии при неосложненном СЗЭ рекомендуется начальная доза, эквивалентная 60 мг/сут омепразола. В остальных случаях суточная доза должна быть в 2 раза выше с разделением на два приема (по 60 мг дважды в день). Если уровень БУЖС при названных дозах продолжает оставаться более 10 мэкв/ч, дозу ИПП следует постепенно увеличивать и/или делить на два приема до достижения обозначенной цели [1, 12, 39, 53, 57, 92].

Для определения адекватной частоты приема, а также индивидуальной эффективности ИПП у конкретного пациента желательным является выполнение 24-часовой внутрижелудочной рН-метрии [12]. Исследование проводится, как правило, на протяжении 2–3 сут.

После достижения устойчивого контроля секреторной функции желудка дальнейшее динамическое наблюдение подразумевает проведение эндоскопического исследования и оценку кислотопродукции не реже чем 2 раза в год [39, 92]. Стоит подчеркнуть, что ахлоргидрия ни в коем случае не является целью терапии пациентов с СЗЭ, поэтому при выявлении полного подавления секреции соляной кислоты доза ИПП должна быть уменьшена [92].

На сегодняшний день при СЗЭ продемонстрирована эффективность всех представителей группы ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол и эзомепразол) [12, 36, 39, 57].

Завершая раздел, посвященный применению ИПП у пациентов с СЗЭ, следует отметить, что данные лекарственные средства при правильном подборе дозы способны обеспечить отсутствие рецидивов язв, что существенно сказалось на спектре причин смертельных исходов. Действительно, значимо снизилась летальность от кровотечений и прободений и увеличилась продолжительность жизни больных, в связи с чем в последние десятилетия более половины случаев смерти пациентов с СЗЭ обусловлено прогрессированием опухолевого процесса [92], с учетом чего весьма интересны методики, способные приостановить злокачественное течение гастрином.

Таким эффектом обладают синтетические аналоги соматостатина, которые могут не только подавлять секрецию соляной кислоты, но и отличаются противоопухолевым действием. Данные свойства соматостатина и его синтетических аналогов опосредуются экспрессией SST_2 (реже SST_1 , SST_3) рецепторов на поверхности париетальных клеток, G-клеток желудка и непосредственно клеток гастриномы. Связь соматостатина с его рецептором инициирует цепь сигнальных путей внутри клетки, снижая ее секреторный потенциал [67, 81].

Наиболее распространенным на рынке аналогом соматостатина является октреотид. Препарат рекомендуется назначать в дозе 0,05–0,2 мг 2–3 раза в сутки внутримышечно [1]. На рынке доступны также пролонгированные длительно действующие аналоги соматостатина (ланреотид, октреотид ЛАР и др.), целесообразность применения которых определяется сопоставимой эффективностью при существенно меньшей стоимости, рассчитанной на месяц терапии.

В ряде исследований показано, что лечение аналогами соматостатина оказывает тормозящее влияние на опухолевый рост у больных с различными злокачественными НЭО. Октреотид способен стабилизировать рост опухоли в 37–80% случаев, а иногда (0–17%) уменьшить ее размер [9, 72]. К настоящему моменту существует только одно исследование эффективности октреотида в рамках контроля опухолевого роста у пациентов с метастатическими гастриномами. В этом исследовании, проведенном с участием 15 больных, было продемонстрировано, что у 53% из них отмечалось дальнейшее прогрессирование роста опухоли, у 47% наблюдалась стабилизация и лишь у 6% удалось достичь уменьшения размеров новообразования. В дальнейшем у пациентов, которые ответили на лечение, зафиксирована длительная стабилизация опухоли, а частота побочных эффектов была ниже по сравнению с группой, получающей системную химиотерапию [84].

В последнее время в целях стабилизации роста опухоли при НЭО ПЖ, в том числе при гастриномах, нередко применяют интерферон- α . Согласно литературным данным, терапия с его использова-

нием приводит к стабилизации опухоли в 20–40% случаев, а в 12% способствует регрессии ее размера [25, 39, 67, 92]. По всей видимости, туморостатический эффект данного препарата может быть обусловлен индукцией и увеличением экспрессии гена *Bcl-2* в клетках НЭО и последующей стабилизацией клеточного цикла в G₀ фазе [34]. Некоторые специалисты рекомендуют использовать интерферон-α в комбинации с аналогами соматостатина для потенцирования стабилизации опухолевого роста [25, 26].

Прогноз, паллиативные методики при распространенном процессе и перспективы лечения

В эпоху применения ИПП распространение опухолевого процесса (метастазирование) является основной причиной смертности при СЗЭ. Десятилетняя выживаемость у пациентов без метастазов и с метастазами только в лимфатические узлы составляет 96–100%, а с метастазами в печень 26–30% [97, 100].

Лечение при метастатических формах гастрином является серьезной проблемой. Современные рекомендации регламентируют комбинированное назначение стрептозотоцина и доксорубицина как наиболее эффективной схемы [66, 75]. Комбинация стрептозотоцина с 5-фторурацилом рассматривается в качестве альтернативной схемы [75].

Выполнение циторедуктивных операций показано лишь небольшому количеству пациентов с СЗЭ, имеющих метастазы в печень (10–15%) [55, 93].

Возлагаются надежды на применение радиочастотной абляции при метастатических формах НЭО ПЖ. Процент ответа на лечение достаточно высокий (обычно >80%), побочные явления редки [24, 50]. Другим перспективным направлением для пациентов с неоперабельными и/или метаста-

тическими опухолями является пептидная радионуклидная терапия с мечеными аналогами соматостатина. В частности, методика с использованием ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe1-Trp3-октреотида была недавно предложена в качестве паллиативного метода лечения пациентов с НЭО желудочно-кишечного тракта [44, 46, 71].

Продолжаются исследования по применению молекулярной таргетной терапии при НЭО. К наиболее многообещающим направлениям данного типа противоопухолевого лечения относятся мультитаргетные ингибиторы рецепторов с тирозинкиназной активностью (сунитиниб) и ингибиторы mTOR (эверолимус, темсиролимус) [4, 36, 43, 74, 87, 99].

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что последние два десятилетия ознаменовались значительными достижениями в области диагностики и лечения пациентов с СЗЭ. Адекватная антисекреторная терапия привела к увеличению продолжительности жизни больных за счет предотвращения таких осложнений, как прободение и кровотечение из язвенного дефекта, которые назывались в качестве основной причины смертности в 80-х — начале 90-х годов. В то же время чрезвычайно важна ранняя диагностика этого заболевания, позволяющая предотвратить прогрессирование опухолевого процесса. С учетом широкой распространенности кислотозависимых заболеваний в популяции интернист должен быть ориентирован на углубленное обследование пациентов с часто рецидивирующими и резистентными к терапии стандартными дозами ИПП эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. Гастроэнтерология: Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 706 с.
1. Gastroenterology: National manual / ed.: V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. M.: GEOTAR-Media; 2008. 706 p.
2. Гуревич Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Практическая онкология 2005; 4:193-201.
2. Guryevich L.E. Diagnostics of neuroendocrine tumors of gastro-intestinal tract. Prakticheskaya onkologiya 2005; 4:193-201.
3. Калинин А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. Клиническая перспектива гастроэнтерол гепатол 2010; 4:3-11.
3. Kalinin A.V. Neuroendocrine tumors of the pancreas and gastro-intestinal tract. Klin perspektivy gastroenterol hepatol 2010; 4:3-11.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: молекулярные механизмы онкогенеза и таргетной терапии. Мол мед 2013; 5:20-27.
4. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Neuroendocrine tumors of pancreas: molecular mechanisms of oncogenesis and targeted therapy. Molekulyarnaya meditsina 2013; 5:20-27.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: В 2 т. М.: Медицина, изд-во «Шико»; 2008. 976 с.
5. Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A. Diseases of the pancreas: 2 vol. M.: Medicine, publishing house «Shiko»; 2008. 976 p.
6. Эндокринология: Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 752 с.
6. Endocrinology: National manual. The brief edition / ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M.: GEOTAR-Media; 2011.752 p.
7. Anderson M.A., Carpenter S., Thompson N.W., et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. Am. J. Gastroenterol 2000; 95:2271-7.
8. Ardill J.E., Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. Endocr Relat Cancer 2003; 10(4):459-62.

9. Arnold R., Trautmann M.E., Creutzfeldt W., et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996; 38:430-8.
10. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119:564-9.
11. Assalia A., Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28:1239-47.
12. Banasch M., Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119:573-8.
13. Benya R.V., Metz D.C., Venzon D.J., et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type I. *Am J Med* 1994; 97(5):436-44.
14. Berna M.J., Hoffmann K.M., Long S.H., et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85(6):331-64.
15. Berna M.J., Hoffmann K.M., Serrano J., et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:295-330.
16. Bow-Saif A., Lei J., McDonald T.J., et al. A new cause of Zollinger-Ellison syndrome: non-small cell lung cancer. *Gastroenterology* 2001; 120:1271-8.
17. Capurso G., Festa S., Valente R., et al. Molecular pathology and genetics of pancreatic endocrine tumours. *J Mol Endocrinol* 2012; 49(1):37-50.
18. Corleto V.D., Annibale B., Gibril F., et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1555-61.
19. Corleto V.D., Delle Fave G., Jensen R.T. Molecular insights into gastrointestinal neuroendocrine tumors: Importance and recent advances. *Dig Liver Dis* 2002; 34:668-80.
20. Debray M.P., Geoffroy O., Laissy J.P., et al. Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Radiol* 2001; 74:1065-70.
21. Duerr E.M., Chung D.C. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:1-14.
22. Ellison E.C., Johnson J.A. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009; 46:13-106.
23. Ellison E.H., Wilson S.D. The Zollinger-Ellison syndrome: Re-appraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann Surg* 1964; 160:512-30.
24. Elvin A., Skogseid B., Hellman P. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *Abdom Imaging* 2005; 30:427-34.
25. Faiss S., Pape U.F., Bohmig M., et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:2689-96.
26. Frank M., Klose K.J., Wied M., et al. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5):1381-1387.
27. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D., et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48:508-18.
28. Gibril F., Jensen R.T. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Dig Liver Dis* 2004; 36:106-20.
29. Gibril F., Jensen R.T. Zollinger-Ellison syndrome revisited: Diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6:454-63.
30. Gibril F., Reynolds J.C., Doppman J.L., et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996; 125:26-34.
31. Gibril F., Schumann M., Pace A., et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(1):43-83.
32. Gurevich L., Kazantseva I., Isakov V., et al. The analysis of immunophenotype of gastrin-producing tumors of pancreas and gastrointestinal tract. *Cancer* 2003; 98(9):1967-76.
33. Hoffmann K.M., Furukawa M., Jensen R.T. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:675-97.
34. Imam H., Gobl A., Eriksson B., Oberg K. Interferon-alpha induces bcl-2 proto-oncogene in patients with neuroendocrine gut tumor responding to its antitumor action. *Anticancer Res* 1997; 17:4659-66.
35. Ito T., Cadiot G., Jensen R.T. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol* 2012; 18(39):5495-503.
36. Ito T., Igarashi H., Uehara H., et al. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(3):307-21.
37. Jensen R.T., Berna M.J., Bingham M.D., Norton J.A. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008; 113(suppl):1087-43.
38. Jensen R.T., Niederle B., Mityr E., et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84:173-82.
39. Jensen R.T., Norton J.A. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: *Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier 2010: chap 32.*
40. Jensen R.T. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243:477-88.
41. Jensen R.T. Zollinger-Ellison syndrome. In: *Doherty G.M., Skogseid B., eds. Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001:291-344.*
42. Kam P.H. The value of endoscopic ultrasound in localizing gastrinoma. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(19-20):585-7.
43. Kulke M.H., Lenz H.J., Meropol N.J., et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26:3403-10.
44. Kwëkkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L., et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2124-30.
45. Lehy T., Cadiot G., Mignon M., et al. Influence of multiple endocrine neoplasia type 1 on gastric endocrine cells in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 1992; 33:1275-9.
46. Leimer M., Kurtaran A., Smith-Jones P., et al. Response to treatment with yttrium 90-DOTA-lanreotide of a patient with metastatic gastrinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:2090-4.
47. Long S.H., Berna M.J., Thill M., et al. Secretin receptor and secretin-receptor-variant expression in gastrinomas: Correlation with clinical and tumoral features and secretin and calcium provocative test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4394-402.
48. Lorenz K., Dralle H. Surgical treatment of sporadic gastrinoma. *Wien Klin. Wochenschr* 2007; 119:597-601.

49. *Maton P.N., Miller D.L., Doppman J.L., et al.* Role of selective angiography in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1987; 92:913-8.
50. *Mazzaglia P.J., Berber E., Milas M., et al.* Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: A 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007; 142:10-9.
51. *McLean A.M., Fairclough P.D.* Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:177-93.
52. *Metz D.C., Jensen R.T.* Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135(5):1469-92.
53. *Metz D.C., Strader D.B., Orbuch M., et al.* Use of omeprazole in Zollinger-Ellison: A prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7:597-610.
54. *Miller L.S., Vinayek R., Frucht H., et al.* Reflux esophagitis in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98:341-6.
55. *Moertel C.G., Lefkopoulo M., Lipsitz S., et al.* Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:519-23.
56. *Murugesan S.V., Varro A., Pritchard D.M.* Review article: Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(10):1055-68.
57. *Nieto J.M., Pisegna J.R.* The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(2):169-75.
58. *Noda S., Norton J.A., Jensen R.T., Gay W.A. Jr.* Surgical resection of intracardiac gastrinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:532-3.
59. *Norton J.A., Alexander H.R., Fraker D.L., et al.* Comparison of surgical results in patients with advanced ad limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001; 234(4):495-505.
60. *Norton J.A., Alexander H.R., Fraker D.L., et al.* Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome (ZES)? *Ann Surg* 2004; 239:617-26.
61. *Norton J.A., Cornelius M.J., Doppman J.L., et al.* Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia Type I: A prospective study. *Surgery* 1987; 102:958-66.
62. *Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R., et al.* Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 2006; 244:410-9.
63. *Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R., et al.* Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341:635-44.
64. *Norton J.A., Jensen R.T.* Role of surgery in Zollinger-Ellison syndrome. *J Am Coll Surg* 2007; 205:34-7.
65. *Norton J.A., Venzon D.J., Berna M.J., et al.* Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), and Zollinger-Ellison syndrome (ZES): Long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surgery* 2008; 247(3):501-10.
66. *O'Toole D., Hentic O., Corcos O., Ruszniewski P.* Chemotherapy for gastro-enteropancreatic endocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80(suppl 1):79-84.
67. *Oberg K., Kvols L., Caplin M., et al.* Consensus report on the use of somatostatin analogues for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15:966-73.
68. *Oberg K.* Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1998; 10:58-65.
69. *Oberstein P.E., Remotti H., Saif M.W., et al.* Pancreatic neuroendocrine tumors: entering a new era. *JOP* 2012; 13(2):169-73.
70. *Osefo N., Ito T., Jensen R.T.* Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11(6):433-41.
71. *Paganelli G., Zoboli S., Cremonesi M., et al.* Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTAD-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:426-34.
72. *Panzuto F., Di Francesco V., Iannicelli E., et al.* Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17:461-6.
73. *Peghini P.L., Annibale B., Azzoni C., et al.* Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: Insights from patients with sporadic gastrinomas. *Gastroenterology* 2002; 123:68-85.
74. *Peng L., Schwarz R.E.* Pancreatic neuroendocrine tumors: signal pathways and targeted therapies. *Curr Mol Med* 2013; 13(3):333-9.
75. *Plockinger U., Wiedenmann B.* Management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:553-76.
76. *Pritchard D.M.* Zollinger-Ellison syndrome: still a diagnostic challenge in the 21st century? *Gastroenterology* 2011; 140(5):1380-3.
77. *Rehfeld J.F., Friis-Hansen L., Goetze J.P., et al.* The biology of cholecystokinin and gastrin peptides. *Curr Top Med Chem* 2007; 7(12):1154-65.
78. *Rindi G., Bordi C.* Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: aetiology, molecular pathogenesis and genetics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(4):519-34.
79. *Roy P.K., Venzon D.J., Feigenbaum K.M., et al.* Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis—a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(3):189-222.
80. *Roy P.K., Venzon D.J., Shojamanesh H., et al.* Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(6):379-411.
81. *Ruszniewski P., Laucournet H., Elouaer-Blanc L., et al.* Long-acting somatostatin (SMS 201-995) in the management of Zollinger-Ellison syndrome: evidence for sustained efficacy. *Pancreas* 1988; 3:145-52.
82. *Sahani D.V., Bonaffini P.A., Fernández-Del Castillo C., et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology* 2013; 266(1):38-61.
83. *Shepherd J.J.* The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1. Highly uncommon or highly unrecognized? *Arch Surg* 1991; 126(8):935-52.
84. *Shojamanesh H., Gibril F., Louie A., et al.* Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002; 94:331-43.
85. *Soga J., Yakuwa Y.* The gastrinoma/Zollinger-Ellison syndrome: statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5:77-85.
86. *Stabile B.E., Morrow D.J., Passaro JrE.* The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg* 1984; 147:25-31.
87. *Strosberg J.R., Kvols L.K.* A review of the current clinical trials for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:219-24.
88. *Sundin A., Garske U., Orlefors H.* Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:69-85.
89. *Sutliff V.E., Doppman J.L., Gibril F., et al.* Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns. *J Clin Oncol* 1997; 15:2420-31.
90. *Tan E.H., Tan C.H.* Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011; 2(1):28-43.

91. *Termanini B., Gibril F., Stewart C.A., et al.* A prospective study of the effectiveness of low-dose omeprazole as initial therapy in Zollinger-Ellison syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:61-71.
92. *Tomassetti P., Campana D., Piscitelli L., et al.* Treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11(35):5423-32.
93. *Touzios J.G., Kiely J.M., Pitt S.C., et al.* Neuroendocrine hepatic metastases: Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241:776-83.
94. *Triponez F., Goudet P., Dosseh D., et al.* Is surgery beneficial for MEN1 patients with small ≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006; 30:654-62.
95. *Van Eijck C.H., Lamberts S.W., Lemaire L.C., et al.* The use of somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of pancreatic duct cancers and islet cell tumors. *Ann Surg* 1996; 224:119-24.
96. *Weber H.C., Venzon D.J., Jensen R.T., Metz D.C.* Studies on the interrelation between Zollinger-Ellison syndrome, *Helicobacter pylori* and proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 1997; 112:84-91.
97. *Weber H.C., Venzon D.J., Lin J.T., et al.* Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108:1637-49.
98. *Welage L.S., Berardi R.R.* Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40:52-62.
99. *Wiedmann M.W., Mössner J.* Safety and efficacy of sunitinib in patients with unresectable pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights Oncol* 2012; 6:381-93.
100. *Yu F., Venzon D.J., Serrano J., et al.* Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17:615-30.
101. *Zollinger R.M., Ellison E.H.* Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142(4):709-23.

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита

В. Т. Ивашкин¹, И. В. Маев², А. В. Охлобыстин¹, Ю. А. Кучерявый²,
А. С. Трухманов¹, А. А. Шептулин¹, О. С. Шифрин¹, Т. Л. Лапина¹,
М. Ф. Осипенко³, В. И. Симаненков⁴, И. Б. Хлынов⁶, С. А. Алексеенко⁵,
О. П. Алексеева⁷, М. В. Чикунова⁶

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

⁴ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Российская Федерация

⁶ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁷Гастроэнтерологический центр Нижегородской областной больницы им. Н. А. Семашко, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis

V.T. Ivashkin¹, I.V. Maev², A.V. Okhlobystin¹, Yu.A. Kucheryavy², A.S. Trukhmanov¹,
A.A. Sheptulin¹, O.S. Shifrin¹, T.L. Lapina¹, M.F. Osipenko³, V.I. Simanenkova⁴, I.B. Khlynov⁶,
S.A. Alekseyenko⁵, O.P. Alekseyeva⁷, M.V. Chikunova⁶

¹ State educational government-financed institution of higher professional education "Sechenov First Moscow state medical university", Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

³ State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

⁴ State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

⁵ State educational government-financed institution of higher professional education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk

⁶ State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russia, Yekaterinburg

⁷ Gastroenterology center, Semashko Nizhny Novgorod regional clinical hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Панкреатология является динамично развивающейся современной наукой, что обусловлено распространенностью заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), трудностью их распознавания в рутинной практике, прогрессом в создании новых диагностических методов с внедрением их в практическое здравоохранение. В связи с интенсивно накапливаемыми знаниями в последнее время изменились представления о структуре заболеваний ПЖ, эпидемиологии, этиологии

и патофизиологии. Научный прогресс коснулся не только диагностических, но и лечебных методов — лекарственных, эндоскопических, хирургических. В эпоху медицины, основанной на доказательствах, ряд старых лекарственных препаратов полностью исчез из арсенала практикующего врача, имеющиеся же средства в течение последних десятилетий были подвергнуты модернизации, пересмотрены дозы применяющихся препаратов, апробированы новые лекарственные подходы.

В настоящее время по одной и той же проблеме в мире проводятся десятки, а подчас и сотни, тысячи исследований, которые нередко дают неоднозначные или противоречивые результаты. Это может быть связано не только с особенностями применения методов диагностики и лечения, но и с существенными различиями в выборке больных и других аспектах дизайна исследования. Последнее весьма актуально для панкреатологии из-за высокой гетерогенности пациентов, сложности верификации заболеваний ПЖ при обилии косвенных методов исследования, ограниченности применения инвазивных методов, отсутствия в течение многих десятилетий общепринятых критериев диагноза, значимой вовлеченности нейронных механизмов боли при панкреатите и, как следствие, возможности выраженного плацебо-эффекта. *Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования* (РКИ) помогают найти ориентиры в этом обилии данных, позволяют стандартизировать подходы к диагностике и лечению пациентов, обеспечить универсальный подход в тактике ведения больных. Анализ отдельных РКИ или их мета-анализов с учетом мнения экспертов и последующего обсуждения практикующими врачами лежит в основе национальных рекомендаций, которые в последнее десятилетие принимаются в России и других регионах мира.

На сегодняшний день в разных странах опубликованы национальные рекомендации по диагностике и лечению *хронического панкреатита* (ХП) [53, 69, 85, 93, 130] и внешнесекретор-

ной панкреатической недостаточности [137, 150]. В январе 2013 г. был опубликован инициативный проект Рекомендаций *Российской гастроэнтерологической ассоциации* (РГА) по диагностике и лечению ХП [40] и размещен на сайте РГА для всеобщего ознакомления. Изложенные в нем положения по диагностике и консервативному лечению ХП включают: вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации, клинической картины; адаптированные к российским реалиям методы диагностики и лечения болезни; рекомендации по клиническому питанию, лечению внешнесекреторной недостаточности ПЖ и вторичного *сахарного диабета* (СД), медикаментозному контролю панкреатической боли, профилактике заболевания и оценке его прогноза. Данный проект был представлен в рамках специальных симпозиумов и круглых столов, на всех мероприятиях, проводимых под эгидой РГА в 2013 г., а также представлен членами РГА на конференциях в ряде регионов России. Наиболее важные дискуссионные моменты проекта опубликованы в медицинских изданиях [20, 33]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХП после обсуждения были приняты на Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации 1 октября 2013 г.

Настоящий текст Рекомендаций основан на ранее опубликованном для всеобщего обсуждения проекте Рекомендаций РГА 2013 г. [40] после их всестороннего обсуждения экспертами-панкреатологами и практикующими врачами, а также с уче-

Таблица 1

Уровни доказательности согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины

УД	Тип данных
1a	Мета-анализ РКИ
1b	Не менее одного РКИ
2a	Не менее одного хорошо выполненного контролируемого исследования без рандомизации
2b	Не менее одного методически правильно выполненного квазиэкспериментального исследования
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования — сравнительные, корреляционные или «случай—контроль»
4	Заключение консенсуса, экспертное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица 2

Степени надежности рекомендаций согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины

Степень	Доказательная основа
A	Соответствует исследованиям уровня 1
B	Соответствует исследованиям уровней 2 или 3 или базируется на исследованиях уровня 1
C	Исследования уровня 4 или экстраполяция от исследований уровней 2 или 3
D	Уровень доказательности 5, противоречивые или незавершенные исследования любого уровня

том собственного опыта авторов. Он направлен на создание российского практического руководства по диагностике и лечению ХП для гастроэнтерологов и врачей общей практики на основе строгого методологического подхода, включающего анализ зарубежных национальных рекомендаций, результатов наиболее крупных и информативных иностранных и российских исследований.

Текст настоящих Рекомендаций, представленный в виде данной статьи, является практическим воплощением Рекомендаций РГА 2013 г. с учетом результатов анализа опубликованной за 2013–2014 гг. литературы, обсуждения научным советом экспертов и опыта ведущих российских клиник.

Благодаря использованию методов лучевой диагностики и разработок молекулярной биологии были описаны специфические формы ХП, такие как *аутоиммунный панкреатит* (АИП) [14, 23, 32, 39, 103], парадуоденальный панкреатит (дуоденальная дистрофия эктопированной ПЖ) [100, 134] и панкреатит, связанный с мутациями генов [16, 21, 84, 108, 141, 155]. Однако в настоящее время отсутствуют какие-либо международные соглашения о их определении и/или лечении, за исключением АИП, чему посвящены отдельные крупные публикации [31, 143]. По этим причинам детальные положения относительно данных специфических форм заболевания не рассматривались в Рекомендациях.

Определение

Хронический панкреатит — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции [7, 40].

Эпидемиология

Распространенность в Европе составляет 25,0–26,4 случая на 100 тыс. населения, в России — 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения [23, 40]. Заболеваемость ХП в развитых странах колеблется в пределах 5–10 случаев на 100 тыс. населения; в мире в целом — 1,6–23 случая на 100 тыс. населения в год [70, 98, 142, 146]. Повсюду наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, за последние 30 лет — более чем в 2 раза [23, 40]. Обычно ХП развивается в зрелом возрасте (35–50 лет). В развитых странах средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин; первичная инвалидизация больных достигает 15% [40, 98, 142].

Летальность после первичного диагноза составляет до 20% в течение первых 10 лет и более 50% через 20 лет, в среднем 11,9%. Около

15–20% больных погибают от осложнений, возникающих во время обострений панкреатита, другие вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений [70, 98, 142, 146].

Этиология

Современные представления об этиологии заболевания отражает классификация TIGAR-O [81], согласно которой выделяют следующие варианты ХП.

Токсический/метаболический (связанный со злоупотреблением алкоголем, табакокурением, гиперкальциемией, гиперпаратиреозом, хронической почечной недостаточностью, действием медикаментов и токсинов)

Идиопатический

- раннее начало (боль);
- позднее начало (боль отсутствует у 50% пациентов, быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности);
- тропический панкреатит (тропический кальцифицирующий, фиброкалькулезный панкреатический диабет)

Наследственный

- аутосомно-доминантный;
- катионический трипсиноген (мутации в кодонах 29 и 122);
- аутосомно-рецессивный;
- мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — *ген трансмембранного регулятора муковисцидоза*);
- мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1 — *панкреатический секреторный ингибитор трипсина*);
- мутации катионического трипсиногена (кодона 16, 22, 23);
- α_1 -антитрипсин

Аутоиммунный

- изолированный;
- ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями

ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита

- постнекротический (тяжелый острый панкреатит);
- рецидивирующий острый панкреатит;
- сосудистые заболевания/ишемический;
- лучевой

Обструктивный

- стеноз сфинктера Одди;
- обструкция протока, например, опухолью, периапулярными кистами *двенадцатиперстной кишки* (ДПК);
- посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур — папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т. д.);
- pancreas divisum

Токсические факторы

Алкоголь является причиной 60–70% случаев ХП. Доза ежедневного употребления алкоголя, при которой ХП возникает в течение 10–15 лет, составляет примерно 60–80 мл/сут. Пол, наследственные и другие факторы могут играть базовую роль и вследствие этого термин «токсический панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем [4]. Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития, а также прогрессирования ХП [49]. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют, что значение табакокурения в генезе ХП может быть даже более существенным, чем алкоголя [63].

Существует несколько способов выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем. Тест на нарушения, связанные с употреблением алкоголя (AUDIT), позволяет провести достоверную оценку, но требует перевода традиционных величин в стандартные дозы приема [83]. Паддингтонский алкогольный тест [131] занимает мало времени и сопоставим по чувствительности с AUDIT. Достаточно простым и удобным является опросник CAGE [120].

Курение

Курение — независимый фактор риска развития ХП [23, 40] (УД 3 — СНР С). Согласно результатам мета-анализа [49], риск развития болезни у курильщиков составил 2,8. Относительный риск зависит от количества выкуриваемых сигарет — от 2,4 у лиц, выкуривающих менее 1 пачки в день, до 3,3 у тех, кто выкуривает в день 1 пачку и более. Очевидно, что риск развития ХП повышается не только с увеличением числа выкуренных сигарет, но и с длительностью анамнеза курения. У лиц, прекративших курить, риск снижается — 1,4, что определяет важность отказа от этой вредной привычки для предотвращения прогрессирования ХП.

Диета

Зависимость между нутритивной недостаточностью, присутствием в диете каких-либо определенных продуктов, а также гипертриглицеридемией, другими гиперлипидемиями и развитием ХП не установлена (УД 5 — СНР D).

Наследственные факторы

Мутации гена катионического трипсиногена приводят к развитию наследственного панкреатита [21, 155]. У больных наследственным панкреатитом симптомы обычно возникают гораздо раньше (в возрасте до 20 лет), заболевание быстро прогрессирует, на этом фоне повышается риск развития аденокарциномы ПЖ [21, 22].

У пациентов с идиопатическим ХП выявлены мутации гена регулятора трансмембранной про-

димости муковисцидоза (CFTR) [141] и ингибитора трипсина (PSTI или SPINK1) [16, 126]. В смешанной российской популяции мутация N34S в гене SPINK1 встречается достоверно чаще, чем в контроле (14,6 и 2,9% соответственно; $p < 0,05$). Отношение шансов развития идиопатического ХП при наличии мутации N34S в этом исследовании составило 4,62 [16, 108]. Мутация N34S определяет 10% и более случаев идиопатического ХП [16].

Обструкция протоков

Состояниями, связанными с развитием обструктивного ХП, являются травма, наличие конкрементов, ложные кисты и опухоли. Окончательно не доказано, возникает ли ХП на фоне pancreas divisum и дисфункции сфинктера Одди.

Иммунологические факторы

АИП может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями [14]. В последние годы выделяют два типа АИП — I и II [31, 39]. I тип АИП характеризуется манифестирующим IgG4-ассоциированным поражением ПЖ с частым вовлечением других органов-мишеней, являясь, вероятно, системным аутоиммунным заболеванием со специфически измененным иммунным ответом. Напротив, II тип АИП, скорее всего, представляет самостоятельное (специфическое) заболевание ПЖ, характеризующееся гранулоцитарным эпителиальным повреждением и случайным сосуществованием с язвенным колитом [127].

Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики АИП включают гипергаммаглобулинемию, повышение уровня IgG, повышение уровня IgG4 сыворотки крови и наличие аутоантител (антинуклеарных, к лактоферрину, карбоангидразе II и гладкой мускулатуре). Важно своевременное выявление данного состояния, поскольку оно хорошо поддается лечению кортикостероидами.

Диагностические критерии АИП — система HISORt — включает в себя следующие группы признаков [61]:

— морфологические признаки («Histology»): перидуктальный лимфоплазмочитарный инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений и/или лимфоплазмочитарный инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством IgG4-позитивных клеток ≥ 10 в поле зрения (п/з);

— данные лучевой диагностики («Imaging»): диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность главного панкреатического протока (ГПП);

— серологические маркеры («Serology»): повышение уровня IgG4 сыворотки (8–140 мг%);

– вовлечение других органов («Other organ involvement»): стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфоаденопатия средостения;

– ответ на лечение («Response to steroid therapy»): положительный эффект от назначения 30–40 мг/сут преднизолона в течение одного месяца.

Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности диагностики АИП.

Уровень А – типичные гистологические признаки

Наличие одного или более из следующих признаков:

– участок ткани с характерными особенностями лимфоплазмочитарного склерозирующего панкреатита;

– ≥ 10 IgG4-позитивных клеток в п/з на фоне лимфоплазмочитарной инфильтрации.

Уровень В – типичные лабораторно-инструментальные данные

Наличие всех признаков:

– диффузное увеличение ПЖ по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ) с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»);

– диффузная неравномерность просвета ГПП при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ);

– повышение уровня IgG4 сыворотки крови.

Уровень С – положительный ответ на стероидные гормоны

Наличие всех признаков:

– исключение всех прочих причин поражения ПЖ;

– повышение уровня IgG4 сыворотки или поражение других органов, подтвержденное обнаружением большого количества IgG4-позитивных клеток;

– исчезновение/значительное улучшение панкреатических или внепанкреатических изменений на фоне терапии стероидами.

Другие и редкие метаболические факторы

К доказанным причинам ХП относятся хроническая почечная недостаточность и гиперпаратиреоз, ишемическое поражение при атеросклерозе мезентериальных сосудов [10], тогда как точная роль лекарственных средств и токсических веществ остается не доказанной [23, 40].

Морфология

Для ХП характерны очаговый фиброз с разрушением паренхимы экзокринной части ПЖ, фиброз с неравномерным, очаговым распределением в междольковом пространстве, расширение панкреатических протоков, гиперплазия

и метаплазия протокового эпителия и формирование кист. Изолированный внутريدольковый фиброз не специфичен для ХП. При алкогольном ХП возникают белковые пробки, камни ПЖ. Кальцификация характерна также для тропического и наследственного ХП [23].

При аутоиммунной этиологии морфологически выявляются склерозирующий панкреатит с лимфоплазмочитарной инфильтрацией; обильная (более 10 клеток в п/з) инфильтрация ткани ПЖ лимфоцитами с двумя или более из следующих признаков: перидуктальная лимфолазмочитарная инфильтрация, облитерирующий флебит, вихревидный фиброз [31, 39]. I тип АИП – панкреатит с преобладанием склерозирования при участии лимфоцитов и IgG4-позитивных плазматитов, тип II – с преобладанием идиопатической деструкции протоков. При I типе АИП (лимфолазмочитарный склерозирующий панкреатит) протоковый эпителий сохранен, выражен облитерирующий флебит. При II типе (идиопатический протоково-концентрический панкреатит) определяется гранулоцитарная деструкция протокового эпителия, характерны перидуктальная лимфолазмочитарная инфильтрация, а также инфильтрация стенки протоков нейтрофилами.

При длительном течении ХП возрастает риск развития аденокарциномы ПЖ. Предшественником озлокачествления железы может быть панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (*Pancreatic intraepithelial neoplasms* – PanIN) – специфические морфологические изменения в стенках протоков. Различают три степени PanIN. При PanIN-1 определяется плоский (PanIN-1A) или папиллярный (PanIN-1B) слизистый эпителий без признаков клеточной атипии, при PanIN-2 наблюдается атипия клеток с преобладанием папиллярного эпителия. При PanIN-3 выявляются значительные аномалии в строении клеточных ядер, аномальные митозы и отшнуровывание клеток в просвет протоков (соответствует раку *in situ*) [22, 23, 40].

Классификация ХП [6]

1. По этиологии:

- Билиарнозависимый
- Алкогольный
- Дисметаболический
- Инфекционный
- Лекарственный
- Аутоиммунный
- Идиопатический

2. По клиническим проявлениям:

- Болевой
- Диспепсический
- Сочетанный
- Латентный

3. По морфологическим признакам:

- Интерстиционально-отечный

- Паренхиматозный
 - Фиброзно-склеротический
 - Гиперпластический
 - Кистозный
4. По характеру клинического течения:
- Редко рецидивирующий
 - Часто рецидивирующий
 - С постоянно присутствующей симптоматикой
5. Осложнения:
- Нарушения оттока желчи
 - Портальная гипертензия (подпеченочная)
 - Эндокринные нарушения:
 - панкреатогенный сахарный диабет
 - гипогликемические состояния и др.

• Воспалительные изменения — абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, пневмония, экссудативный плеврит, паранефрит и пр.

Согласно классификации МКБ-10 (блок: болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы), выделяют следующие рубрики:

K86.0 Хронический панкреатит алкогольной этиологии

K86.1 Другие хронические панкреатиты

K86.3 Ложная киста поджелудочной железы

Клинические признаки и симптомы

Наиболее типичные клинические проявления ХП — боль в животе и симптомы недостаточности функции ПЖ, однако в ряде случаев клиническая картина заболевания может манифестировать клинической картиной осложнений.

Боль в животе — основной симптом ХП. Обычно боль локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливаясь после приема пищи и уменьшаясь в положении сидя или наклоне вперед. Наблюдается у 80–90% пациентов, в 10–20% случаев отмечается «безболевого панкреатит» [154]. Приступы боли могут рецидивировать (тип А: непродолжительные приступы в течение до 10 дней на фоне длительных безболевых периодов), иногда возможны постоянные боли (тип В: более тяжелые и продолжительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 мес, чаще наблюдаются при алкогольном ХП)

[48] (УД 2b — СНР В). Феномен «выгорания ПЖ», в основе которого лежит прогрессирующий фиброз как следствие множественных повторных приступов панкреатита, сопровождающихся постепенным спонтанным стиханием боли одновременно с развитием экзокринной недостаточности, пока не является доказанным.

Недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ, проявляющаяся клинически, возникает только при снижении функциональной активности железы более чем на 90%. Клиническими проявлениями нарушения всасывания жиров являются стеаторея и метеоризм, потеря массы тела (у 30–52% пациентов). У больных алкогольным панкреатитом признаки мальдигестии возникают в среднем через 10 лет от появления первых клинических симптомов. Также может встречаться мальабсорбция жирорастворимых витаминов и витамина В₁₂, но клинически гиповитаминозы проявляются редко.

У 70% пациентов с ХП со временем нарушается толерантность к глюкозе. Вероятность возникновения эндокринной недостаточности начинает постепенно повышаться спустя 10 лет после начала заболевания [45]. Панкреатогенный СД отличается от диабета 1-го и 2-го типа более высоким риском развития гипогликемии и сниженной частотой кетоацидоза вследствие ухудшения секреции глюкагона и сопутствующего нарушения функции печени у лиц с алкогольной этиологией ХП [53, 64]. Такие осложнения, как макро-/микроангиопатия, нефропатия, нейропатия и ретинопатия являются столь же частыми, как и при диабете 1-го типа [117]. На сегодняшний день панкреатогенный сахарный диабет в исходе развития ХП следует относить к типу 3с [64].

Определение стадий хронического панкреатита

Стадии развития ХП определены на основании проспективных наблюдательных исследований [2, 111]. Установление стадии ХП признается достаточно важным, поскольку стадия болезни может определять выбор лечебной тактики и влиять на прогноз (табл. 3).

Таблица 3

Определение клинической стадии ХП с оценкой прогноза [20]

Стадия	Признаки	Прогноз
I — доклиническая	Признаки ХП до данным лучевых методов диагностики	Неизвестен
II — начальных проявлений	Боль типа «А». Повторные приступы острого панкреатита. Снижение качества жизни. Длительность: 4–7 лет	↑ Риск панкреонекроза, осложнений острого панкреатита
III — персистирующая симптоматика	Боль типа «В». Эндо- и/или экзокринная недостаточность	Трофологическая недостаточность
IV — атрофия ПЖ	Выраженная недостаточность ПЖ. Интенсивность боли снижается, отсутствуют эпизоды острого панкреатита	Сахарный диабет, трофологическая недостаточность. Повышен риск рака ПЖ

I стадия ХП характеризуется отсутствием клинической симптоматики заболевания. При случайном обследовании выявляют характерные для ХП изменения данных КТ или ЭРПХГ. Прогноз на данной стадии не известен, поскольку зависит от выраженности обнаруженных изменений, возраста пациента, этиологии болезни, продолжения воздействия триггерного фактора (курения, например) и многих других факторов. На *стадии II* — начальных проявлений — наблюдаются частые эпизоды обострения, которые могут быть ошибочно расценены как острый панкреатит. Со временем рецидивы становятся менее тяжелыми, но симптоматика сохраняется в периоды между приступами. На этой стадии (обычно продолжается 4–7 лет) может существенно ухудшаться качество жизни. На *стадии III* типична персистирующая симптоматика ХП, прежде всего — абдоминальная боль. Пациенты значительно сокращают объем принимаемой пищи из-за опасения усиления боли, ярко проявляются признаки экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности. *Стадия IV* характеризуется атрофией железы, развитием экзо- и эндокринной недостаточности, что проявляется стеатореей, похуданием и сахарным диабетом. У многих больных снижается интенсивность боли, прекращаются острые приступы заболевания. Могут развиваться тяжелые системные осложнения и рак ПЖ.

Следует отметить, что вопрос о стадиях ХП достаточно дискуссионный, в первую очередь ввиду того, что стадийность построена только на модели заболевания токсической этиологии. Течение, например АИП, будет подчиняться иным законам. Кроме того, последовательное развитие стадий ХП прослеживается не у всех пациентов. В ряде случаев уже при первичной диагностике, выявляются осложнения и признаки панкреатической недостаточности.

Осложнения

Одним из частых осложнений ХП является формирование псевдокист. Как правило, они образуются на месте некроза ткани вследствие разрушения протоков ПЖ, на месте предыдущего некроза и последующего скопления секрета. Псевдокисты встречаются приблизительно у 1/3 пациентов с ХП [44, 159]. Кисты могут быть разных размеров, бессимптомными или проявляются сдавлением соседних органов, вызывая боли в верхней половине живота. Спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при остром панкреатите, у пациентов с алкогольным ХП она описана в 25,7% случаев, а персистенция без клинических проявлений — в 23% [87]. Риск развития серьезных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет <10% [159].

Отек и фиброз ПЖ могут вызывать сдавление общего желчного протока с развитием желтухи (у 16–33% пациентов). В некоторых случаях желтуха может быть постоянной или носить рецидивирующий характер с незначительным риском развития вторичного билиарного цирроза печени.

Воспаление и фиброз перипанкреатической клетчатки могут приводить к сдавлению и тромбозу селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен, однако развернутая картина подпеченочной портальной гипертензии наблюдается редко.

Возможные осложнения также включают в себя: эрозивный эзофагит, синдром Мэллори–Вейса, гастродуоденальные язвы (они обусловлены значительным снижением продукции бикарбонатов ПЖ), хроническую дуоденальную непроходимость и абдоминальный ишемический синдром.

Обострение ХП может сопровождаться панкреонекрозом с развитием инфекционных осложнений (воспалительные инфильтраты, абсцессы, гнойные холангиты, септические состояния).

К осложнениям панкреатита можно отнести и возникновение протоковой аденокарциномы железы [22]. Когортные исследования показывают наличие связи между ХП и раком ПЖ [102, 149]. Риск развития последнего увеличивается по мере длительности анамнеза ХП, с возрастом пациента, а также у лиц с семейным анамнезом ХП и пациентов с тропическим панкреатитом (УД 3 — СНР В).

Следствием прогрессирующего фиброза ПЖ и панкреатической мальдигестии, не контролируемой заместительной ферментной терапией, является синдром мальабсорбции с развитием дефицита микронутриентов. Поэтому признаки дефицита незаменимых макро- и микронутриентов также относят к осложнениям ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [90, 113]. Пациенты с ХП в первую очередь подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и витамина В₁₂. Остеопороз является установленным осложнением ХП [30, 90, 113].

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ХП можно заподозрить на основании условно-специфичных приступов абдоминальной боли и/или клинических признаков недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ у пациента, регулярно принимающего алкоголь, и/или у курильщика. В пользу диагноза ХП может быть факт семейного анамнеза заболевания.

В отличие от острого панкреатита, при ХП редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче, поэтому если это происходит, можно подозревать формирование псевдокисты или панкреатического асцита. Стойко повышенный уровень амилазы в крови позволяет сделать пред-

положение о макроамилаземии (при этом амилаза образует крупные комплексы с белками плазмы, не фильтрующиеся почками, а в моче наблюдается нормальная активность амилазы) или о наличии внепанкреатических источников гиперамилаземии.

Внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии

- Почечная недостаточность
- Болезни слюнных желез (эпидемический паротит, конкременты, радиационный сиаладенит)
- Осложнения челюстно-лицевой хирургии
- «Опухолевая» гиперамилаземия (рак легкого, рак пищевода, рак яичников)
- Макроамилаземия
- Ожоги
- Диабетический кетоацидоз
- Беременность
- Трансплантация почки
- Травма головного мозга
- Лекарственные препараты (морфин)
- Болезни органов брюшной полости: болезни желчных путей (холецистит, холедохолитиаз), осложнения язвенной болезни (перфорация или пенетрация язв, непроходимость или инфаркт кишечника), внематочная беременность, перитонит, аневризма аорты, послеоперационная гипер-амилаземия.

Методы лучевой диагностики

Выбор методики визуализации должен быть основан на ее доступности, наличии соответствующих навыков у персонала и на степени инвазивности конкретного исследования.

Обзорная рентгенография брюшной полости дает возможность выявить только выраженную кальцификацию в проекции ПЖ. Указанный метод является устаревшим, имеющим скорее историческое значение. Согласно результатам проведенных исследований, обзорная рентгенография в 30–40% случаев позволяла обнаружить кальцификацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Формально такая находка ранее исключала необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза хронического панкреатита [97]. При этом следует помнить, что кальциноз железы чаще всего встречается при алкогольном, наследственном ХП и редко — при идиопатическом панкреатите [23]. Более того, кальцификация характерна и для рака ПЖ, что в сочетании с низкой чувствительностью не позволяет рекомендовать данный метод как конкурентоспособный и имеющий диагностическую ценность.

Ультразвуковая эхография. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), как правило, всегда выступает в качестве метода первичного скрининга по поводу необъяснимой

боли в животе. Этот метод позволяет выявить свободную жидкость в брюшной полости, оценить состояние печени, билиарного тракта, почек, патология которых может имитировать ХП или сопутствовать ему, в некоторых случаях — исключить хирургическую и гинекологическую патологию.

При использовании УЗИ в качестве первичного метода скрининга в пользу диагноза ХП следует отнести следующие признаки:

- псевдокисты,
- кальцификация и вирсунголитиаз,
- выраженная дилатация ГПП в сочетании с уплотнением его стенок,
- показатели осложнений ХП — псевдокисты, расширение общего желчного протока, воротной и селезеночной вен.

Такие изолированные или сочетанные признаки, как диффузные изменения ПЖ, ее контур и изменение размеров не являются сколько-нибудь надежными признаками ХП. Их наличие в сочетании с клинической картиной, аномальными результатами функциональных тестов ПЖ позволяют клиницисту рассматривать диагноз ХП как возможный или неопределенный (т. е. клиническое подозрение на ХП), что требует использования более точных лучевых методов исследования.

Безусловно, трансабдоминальное УЗИ способно подтвердить диагноз ХП на поздней стадии, выявить кальцификацию ПЖ и внутрипротоковые кальциевые конкременты, псевдокисты, дилатацию ГПП и его боковых ветвей, атрофию паренхимы [53, 85]. Однако трансабдоминальное УЗИ надежно выявляет конкременты железы только в том случае, если их размер превышает 5 мм, в особенности при их локализации в головке.

Благодаря высокой чувствительности к жидкостным образованиям УЗИ является методом выбора для наблюдения за пациентами с псевдокистами ПЖ.

В целом, УЗИ имеет невысокую чувствительность и специфичность при диагностике ХП. Даже в специально спланированных исследованиях с высоким уровнем специалистов и используемого оборудования, при отсутствии ограничений в длительности процедуры, стандартизированном подходе к исследованию и высокой согласованности между разными исследователями чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ не превышают 70–80%, что определенно является недостаточным для диагностики ХП [51]. Экстраполируя результаты научных исследований на практическое здравоохранение, чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике ХП может оказаться во многом ниже за счет низкой воспроизводимости, поскольку в значительной степени результаты исследования зависят от того, кто и на каком аппарате это исследование выполняет.

На сегодняшний день можно утверждать, что трансабдоминальное УЗИ не способно выявить ХП

Таблица 4

Изменения ПЖ при ХП по данным лучевых методов диагностики

Показатель	Изменения
Размер органа	Обычно увеличение части или всего органа, редко — уменьшение размеров ПЖ
Плотность ткани	Как правило, повышена, носит негетерогенный характер, обычно с кистами или кальцификацией
Контур	Неровный
Проток железы	Расширенный (диагностика с помощью КТ возможна, если диаметр протока >5 мм)
Желчные протоки	Расширены при увеличении головки ПЖ
Двенадцатиперстная кишка	Сдавлена при увеличении головки ПЖ
Селезеночная вена	Иногда тромбирована, в ряде случаев с увеличением селезенки
Другие признаки	Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи ПЖ. Атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки

на ранних стадиях [101], существенно уступая КТ и *эндоскопическому УЗИ* (ЭУЗИ) качеством изображения, пространственным и контрастным разрешением. Таким образом, отрицательный результат УЗИ не исключает даже наличие конкрементов ПЖ. Признаки «диффузных изменений ПЖ» по данным УЗИ не являются основанием для постановки диагноза хронического панкреатита.

Рекомендации

Трансабдоминальное УЗИ эффективно только для подтверждения диагноза тяжелого ХП с выраженными структурными изменениями (УД 4 — СНР С). Этот метод может использоваться для первичного скрининга и исключения иных причин боли в животе, а также в динамике для наблюдения за пациентом с установленным диагнозом ХП, при псевдокистах ПЖ (УД 2b — СНР В). Отсутствие признаков ХП при трансабдоминальном УЗИ не исключает диагноз ХП (УД 1b — СНР А).

Компьютерная томография. *Мультиспиральная компьютерная томография* (МСКТ) в настоящее время является методом выбора для первичной диагностики ХП. Чувствительность метода составляет 75–90%, специфичность 85–90% [40, 53]. Для эффективного использования всех возможностей МСКТ, надежной диагностики отека, некроза, опухолей ПЖ большое значение имеет строгое соблюдение панкреатического протокола.

Данными МСКТ, указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация ГПП, интра- или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезеночной вены [110]. К другим признакам, свидетельствующим о ХП, относятся неоднородность структуры, нечеткость контуров и увеличение размеров ПЖ [23, 42]. Снижение интенсивности сигнала характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие. МСКТ

с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза ПЖ (отсутствие накопления контрастного вещества) — табл. 4.

При обострении ХП КТ с внутривенным контрастированием способна подтвердить диагноз, оценить тяжесть обострения и выявить осложнения, так же как при остром панкреатите [104].

Рекомендации

МСКТ является методом выбора для диагностики ХП, включая выявление панкреонекроза (УД 3 — СНР С), поскольку значимо превосходит диагностическую ценность трансабдоминального УЗИ, сегодня она более доступна в России по сравнению с другими методами — ЭУЗИ и *магнитно-резонансной панкреатохолангиографией* (МРПХГ) с секретинном. МСКТ является наиболее эффективным методом определения локализации и топографии конкрементов ПЖ (УД 3 — СНР С), а также может быть эффективна для дифференциальной диагностики ХП и опухолей ПЖ при их размере >5 мм (УД 2b — СНР В). Необнаружение изменений ПЖ при МСКТ не означает отсутствие ХП на ранней стадии (УД 2b — СНР В), однако подобная вероятность существенно ниже относительно применения трансабдоминального УЗИ (УД 1b — СНР А). Отрицательные результаты МСКТ при наличии рецидивирующей абдоминальной боли служат показанием к проведению ЭУЗИ (УД 2b — СНР В).

Эндоскопическое ультразвуковое исследование все чаще используется для диагностики ХП. ЭУЗИ сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (<3 мм). Это — минимально инвазивный метод визуализации, который часто используется для определения показаний к эндоскопическому/хирургическому лечению [40].

ЭУЗИ, а также МРПХГ со стимуляцией секретинном представляют наиболее надежные методы

Таблица 5

Критерии диагностики Rosemont по результатам ЭУЗИ [60]

Паренхиматозные признаки ХП					
Признак	Определение	Критерии		Баллы	Гистологическая корреляция
		главные	дополнительные		
Гиперэхогенные очаги с тенью	Эхогенные структуры ≥ 2 мм в длину и ширину с тенью	Главный А		1	Кальциноз паренхимы
Дольчатость	Хорошо отграниченные структуры размером ≥ 5 мм с гиперэхогенным ободком и относительно гипоэхогенным центром			2	Неизвестно
С ячеистостью	Наличие смежных ≥ 3 долек	Главный В			
Без ячеистости	Наличие несмежных долек		Да		
Гиперэхогенные очаги без тени	Эхогенные структуры фокусы ≥ 2 мм в длину и ширину без тени		Да	3	Неизвестно
Кисты	Анэхогенные, закругленной / эллиптической структуры, с или без перемычек		Да	4	Псевдокиста
Тяжистость	Гиперэхогенные тяжи ≥ 3 мм в длину, по крайней мере, в двух различных направлениях относительно плоскости изображения		Да	5	Неизвестно
Протоковые признаки ХП					
Конкременты в ГПП	Эхогенные структура(ы) в ГПП с акустической тенью	А		1	Конкременты
Неравномерность контура ГПП	Неровность или нерегулярность контура и тенденция к расширению		Да	2	Неизвестно
Расширение боковых протоков	≥ 3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥ 1 мм в ширину, идущих от ГПП		Да	3	Расширение боковых протоков
Расширение боковых протоков	≥ 3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥ 1 мм в ширину, идущих от ГПП		Да	3	Расширение ГПП
Расширение ГПП	$\geq 3,5$ мм в теле или $> 1,5$ мм в хвосте		Да	4	
Гиперэхогенность стенки ГПП	Эхогенные структуры с четкими границами $> 50\%$ ГПП в теле и хвосте		Да	5	Фиброз протоков

визуализации изменений паренхимы и протоков железы на ранних стадиях ХП, а также протоковых аномалий [40, 85, 123]. ЭУЗИ наиболее информативно для диагностики раннего ХП (минимальных изменений), особенно при использовании стимуляции панкреатической секреции, контрастировании и эластографии ПЖ, однако этот метод требует высокой квалификации специалиста и строго стандартизированного подхода (УД 2а – СНР В). Существенно повышают надежность и воспроизводимость данных эндоУЗИ диагностические критерии Rosemont [60], которые включают в себя пять признаков, отражающих состояние паренхимы органа (ячеистость, гиперэхогенные очаги с тенью, гиперэхогенные очаги без тени, кисты, тяжистость), и пять протоковых критериев (дилатация ГПП, расширение боковых ветвей, неравномерность главного протока, гиперэхогенность стенок протока, наличие конкрементов) – табл. 5.

Выделяют четыре группы признаков по достоверности диагноза ХП: определенный, предпо-

жительный, неопределенный и норма. Критерии на настоящее время еще не валидизированы, но их появление должно повысить надежность исследования. Использование эластографии и/или контрастирования в ходе ЭУЗИ может повышать чувствительность метода в диагностике ХП и дифференциальной диагностике с опухолями [94].

Согласно критериям диагностики ХП по данным ЭУЗИ выделяют:

Определенный ХП:

– один главный А признак (+), ≥ 3 дополнительных признака;

– один главный А признак (+), главный В признак;

– два главных А признака

Предположительный ХП*:

– один главный А признак (+), < 3 дополнительных признаков;

* Диагностика ХП методом ЭУЗИ должна проводиться в соответствующих клинических условиях.

Таблица 6

Классификация панкреатограмм при ХП

Терминология	ГПП	Измененные боковые ветви	Дополнительные признаки
Норма	Норма	Нет	—
Сомнительные данные	Норма	<3	—
Легкий ХП	Норма	≥3	—
Умеренно тяжелый ХП	Изменен	>3	—
Тяжелый ХП	Изменен	>3	Один и более: большая полость, обструкция, дефекты наполнения, выраженное расширение или неравномерность

Таблица 7

Кембриджская классификация ХП по данным КТ и УЗИ

Тяжесть	Изменения
Норма	ГПП <2 мм Нормальный размер и форма ПЖ Гомогенность паренхимы
Сомнительный	Один признак из следующих: — ГПП 2–4 мм; — небольшое увеличение (до 2 норм); — гетерогенность паренхимы
Легкий	Необходимы два или более признаков: — ГПП 2–4 мм; — небольшое увеличение (до 2 норм); — гетерогенность паренхимы
Умеренно тяжелый	Мелкие полости <10 мм Неравномерность диаметра протоков Очаговый острый панкреатит Повышенная эхогенность стенки протоков Неровность контуров
Тяжелый	См. выше + один и более признаков: — большие полости (>10 мм); — значительное увеличение железы (>2 норм); — дефекты наполнения внутри протоков или камни; — обструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра; — поражение соседних органов

— один главный В признак (+), ≥3 дополнительных признака;

— ≥5 дополнительных признака (любые)

Неопределенный ХП:**

— три–четыре дополнительных признака, отсутствие главных признаков;

— один главный В признак или в сочетании с <3 дополнительными признаками

Норма:

— <2 дополнительных признаков***, отсутствие главных признаков

Дифференциальная диагностика между воспалительным и злокачественным образованием, а также раннее выявление злокачественных опухолей у пациентов с диагностированным ХП оста-

ются трудной задачей для всех методов визуализации, однако методом, дающим наиболее точную характеристику тканей, является ЭУЗИ с тонкоигольной пункционной биопсией [122].

МРТ и МРПХГ. Данными МРТ, указывающими на ХП, являются снижение интенсивности сигнала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. Комбинация этого метода и МРПХГ с секретинной стимуляцией служит наиболее точным методом верификации панкреатита при минимальных изменениях поджелудочной железы. Использование контрастирования (гадолиний) существенно повышает чувствительность метода при дифференциальной диагностике ХП и опухолей железы. При выполнении МРПХГ можно с высокой точностью определить заполненные жидкостью структуры: ГПП и псевдокисты.

Поскольку при МРПХГ боковые ветви визуализируются только в 10–25% случаев [158], дан-

** Требуется подтверждение дополнительным методом визуализации (ЭРПХГ, КТ, МРТ или с помощью функциональных проб поджелудочной железы – ФППЖ).

*** За исключением кист, дилатации ГПП, гиперэхогенных очагов без тени, дилатации боковых протоков.

ный вид исследования без стимуляции секретинном имеет ограниченную диагностическую ценность для обнаружения ХП на ранних стадиях. МРПХГ без стимуляции не обладает чувствительностью и специфичностью, сопоставимыми с ЭРПХГ, и поэтому не имеет решающего значения при оценке состояния протоков ПЖ. МРПХГ с использованием секретина, напротив, имеет очень высокую чувствительность [105] и может быть ценной у небольшой группы пациентов с начальными стадиями протоковых изменений при ХП, предположиваемыми состояниями (PanIN, внутрипротоковая папиллярная опухоль) и аденокарциномой ПЖ.

Рекомендации

МРПХГ и ЭУЗИ со стимуляцией секретинном являются лучшими методами визуализации для диагностики изменений паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП (УД 2a – СНР В). Динамическая МРПХГ с секретинным тестом – основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических изменений системы протоков ПЖ, жидкостных стриктур, а также для оценки внешнесекреторного резерва ПЖ (УД 2a – СНР В). Однако на сегодняшний день секретин не производится на территории Российской Федерации и не лицензирован для импорта. Проведение МРТ без контрастирования и МРПХГ без стимуляции секретинном не имеет преимуществ в диагностике ХП по сравнению с МСКТ (УД 2a – СНР В).

МРПХГ и ЭУЗИ являются наиболее точными методами диагностики аномалий развития ПЖ у пациентов с ХП (УД 3 – СНР В).

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография – инвазивная процедура с риском осложнений, позволяет выявить изменения структуры протоков, псевдокисты, достоверно установить диагноз ХП. ЭРХПГ дает возможность обнаружить изменения ГПП и его ветвей (нерегулярное расширение протоков – «цепь озер»). Она может быть наиболее ценной при отсутствии ЭУЗИ или сомнительных результатах МРХПГ. Критерии оценки тяжести ХП по Кэмбриджской классификации приведены в табл. 6 и 7.

Функциональные методы исследования

Прямые методы

Классические зондовые методы определения объема панкреатического сока, концентрации в нем ферментов и бикарбонатов имеют крайне ограниченное применение для диагностики ХП вследствие инвазивности, высокой стоимости, низкой доступности стимуляторов (до настоящего времени препараты не зарегистрированы для медицинского применения в РФ), из-за трудоемкости и плохой переносимости пациентами. По

данным этих методов невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП. В целом, прямые методы могут использоваться только в рамках клинических исследований в высокоспециализированных клиниках. В отдельных сложных случаях применимы для дифференциальной диагностики стеатореи [40].

Совершенствование метода ЭУЗИ со стимуляцией секретинном позволяет помимо осмотра протоков ПЖ осуществлять повременную эвакуацию дуоденального содержимого после введения секретина, воспроизводя таким образом классический секретинный тест с помощью эндоскопии. Проблемой является небольшой опыт таких исследований и отсутствие валидации, в результате этот метод не нашел отражения во всех национальных зарубежных рекомендациях по диагностике панкреатической недостаточности на сегодняшний день. В России главным ограничением к его использованию является отсутствие зарегистрированного секретина.

Непрямые методы

Непрямые ФППЖ косвенно оценивают нарушение внешнесекреторной функции ПЖ и более доступны по сравнению с прямыми методами. Однако они имеют меньшую чувствительность и обнаруживают главным образом поздние стадии внешнесекреторной недостаточности.

Определение содержания жира в кале

Стандартное копрологическое исследование с микроскопией капелек нейтрального жира отличается низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи и оценки эффективности лечения, необходимо проводить анализ трехкратно и учитывать рацион питания больного [40].

Метод количественного определения содержания жира в кале разработан еще в 1949 г. [67], он чувствителен для диагностики недостаточности функции ПЖ на поздних стадиях [23]. Тест проводится на фоне соблюдения в течение 5 дней диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии, сбор кала осуществляется в течение 72 ч. В норме коэффициент абсорбции жира составляет не менее 92% [75].

Определение активности эластазы-1 в кале

Эластаза-1 сохраняет относительную стабильность по сравнению с другими ферментами ПЖ при прохождении по желудочно-кишечному тракту. Наибольшие преимущества имеет определение эластазы в кале иммуноферментным методом (с помощью моноклональных антител): данным способом определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Исследование

неинвазивное и относительно недорогое, но имеет низкую чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ и низкую специфичность при определенной патологии желудочно-кишечного тракта, не связанной с ПЖ [89]. При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63%.

Диагностическая точность определения эластазы в кале резко снижается при ускорении пассажа, диарее, полифекалии, приводя к ложноположительным результатам (низким значениям эластазы) за счет разведения фермента; аналогичная ситуация, только с другим механизмом, может отмечаться при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке за счет бактериального гидролиза эластазы. Поэтому уточнять степень экзокринной панкреатической недостаточности более надежно после купирования/минимизации ее основных проявлений (диареи, стеатореи) на фоне начальной терапии современными полиферментными препаратами [25].

Снижение содержания эластазы в кале свидетельствует о первичной экзокринной недостаточности ПЖ (0–100 мкг/г – тяжелая; 101–200 – средняя или легкая), что является показанием для пожизненной, чаще всего для так называемой высокодозной заместительной ферментной терапии. Определять уровень эластазы в динамике практически не имеет смысла, так как количество оставшихся клеток ПЖ, функционально готовых к секреции, не может увеличиться [25].

Дыхательный тест

Дыхательный тест заключается в пероральном приеме ^{13}C -меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизуется в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы. Выдыхаемый $^{13}\text{CO}_2$ определяется путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии, но, как и при других непрямых тестах, этот анализ имеет переменную чувствительность и специфичность, зависящую от большого числа факторов, в связи с чем мы можем наблюдать противоречивые результаты исследований последних лет. Следует признать, что совершенствование и унификация данной методики, использование стандартной валидизированной аппаратуры, строгое соблюдение методологии теста в совокупности открывают широкие перспективы к его повсеместному применению [75]. Отсутствие разрешенного к применению на территории России субстрата (^{13}C -смешанные триглицериды) пока делает это невозможным.

Диагностика эндокринной недостаточности

Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем

регулярного определения концентрации гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1c}), уровня глюкозы крови натощак или проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Оптимальная форма скрининга остается спорной [53]. Международный экспертный комитет рекомендовал использовать для диагностики диабета Hb_{A1c} (при уровне $\geq 6,5\%$), а не концентрацию глюкозы в крови [129]. Преимущество Hb_{A1c} заключается в более низкой вариабельности результатов относительно показателей глюкозы крови [53, 129].

Оценка нутритивного статуса

Клиническая оценка нутритивного статуса должна проводиться всем больным ХП при поступлении в стационар, а также при амбулаторном обращении для оценки тяжести течения болезни и прогнозирования риска развития осложнений и неблагоприятных исходов. Оценка базируется на расчете *индекса массы тела* (ИМТ), констатации факта потери веса и ее выраженности, наличии косвенных симптомов трофологической недостаточности при общем осмотре больного (признаки анемии, трофические расстройства кожи, признаки квашиоркора и т. п.) [18, 19].

Поскольку у 90% и более больных ХП с наличием различных маркеров трофологической недостаточности имеется редукция массы тела [18, 30], то практикующему врачу необходимо знать, что даже у больных ХП с нормальным или повышенным ИМТ часто развивается трофологическая недостаточность, а редукция массы тела служит наиболее значимым потенциальным маркером риска ее развития.

Лабораторная оценка нутритивного статуса является для большинства российских клиник общедоступной и показательной даже при использовании сочетания простых тестов – определение общего белка, альбумина, абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, уровня гемоглобина [30]. Расширение спектра биохимических маркеров трофологической недостаточности до определения концентраций ретинол-связывающего белка, витамина B_{12} , фолиевой кислоты, трансферрина, магния, цинка позволяет детально оценить пищевой статус у больного ХП [113].

Доказано, что учет отклонений нутритивного статуса и его своевременная коррекция существенно улучшают прогноз, способствуют сокращению сроков госпитализации и уменьшению прямых затрат на лечение, что необходимо учитывать практикующим врачам в своей рутинной практике [18, 19] (УД 3 – СНР В).

Поскольку остеопороз в результате панкреатогенной мальабсорбции является доказанным осложнением ХП [90], рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии) [53, 85] (УД 4 – СНР С). Научно обоснован-

ный, в том числе и с экономической точки зрения, динамический скрининг кальциевого обмена у больных без гиперпаратиреоза не разработан (УД 5 – СНР D).

Рекомендации

Диагноз ХП может быть поставлен только на основании достоверных морфологических критериев или сочетания морфологических и функциональных критериев. Однако, несмотря на наличие различных методов визуализации, диагностика заболевания на ранних стадиях остается сложной задачей. Обзорная рентгенография брюшной полости и УЗИ имеют невысокую чувствительность и не рекомендуются для подтверждения или исключения диагноза ХП. МСКТ, а также МРПХГ и ЭУЗИ являются методами выбора для верификации диагноза (УД 3 – СНР С). В отдельных случаях играет роль и ЭРХПГ. Для верификации диагноза может потребоваться выполнение одного или всех наиболее точных методов, включая динамические исследования через 6–12 мес при недостаточном соответствии обнаруживаемых признаков диагнозу ХП.

ФППЖ могут использоваться для диагностики при неопределенных результатах визуализации (УД 1b – СНР В), когда экзокринная панкреатическая недостаточность будет служить косвенным признаком заболевания. По показателям многих ФППЖ невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП, данные исследования показаны для дифференциальной диагностики синдромов мальдигестии/мальабсорбции. Метод количественного определения содержания жира в кале применяется только в рамках клинических исследований, в рутинной клинической практике его использование неуместно (УД 2b – СНР В).

Наиболее доступным методом определения панкреатической недостаточности в России сегодня является эластазный тест – определение эластазы-1 кала с помощью моноклональных антител (УД 3 – СНР В).

Диагностика эндокринной недостаточности осуществляется путем определения концентрации Hb_{A1c} (УД 4 – СНР С).

У пациентов с ХП рекомендовано оценивать состояние нутритивного статуса с использованием клинических и биохимических методов (УД 3 – СНР В).

Примеры формулировки диагноза

Основной диагноз: хронический кальцифицирующий панкреатит токсической этиологии (этанол, курение), персистирующая болевая форма с экзокринной и эндокринной недостаточностью поджелудочной железы, панкреатогенный сахар-

ный диабет, легкое течение, субкомпенсация. *Осложнения:* нутритивная недостаточность.

Основной диагноз: хронический идиопатический панкреатит, редко рецидивирующая болевая форма с экзокринной панкреатической недостаточностью. *Осложнения:* панкреатогенный сахарный диабет средней степени тяжести, инсулинопотребный, мелкая псевдокиста головки поджелудочной железы, не требующая дренирования, трофологическая недостаточность (снижение ИМТ, гипопро-теинемия, B_{12} -дефицитная анемия легкой степени).

Консервативное лечение

Консервативное лечение пациентов с ХП направлено на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений, при этом выделяют 6 главных задач [20, 40, 53]:

1) прекращение приема алкоголя и отказ от курения независимо от предполагаемой этиологии заболевания, суточных доз алкоголя и количества выкуриваемых сигарет в сутки, стажа употребления спиртных напитков и табакокурения;

2) определение причины боли в животе и попытка снижения ее интенсивности;

3) лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ;

4) выявление и лечение эндокринной недостаточности на ранних стадиях до развития осложнений;

5) нутритивная поддержка;

6) скрининг аденокарциномы ПЖ, особенно при наследственном (семейном) панкреатите, отягощенном наследственном анамнезе по раку железы, длительном анамнезе доказанного ХП, возрасте старше 60 лет.

Изменение поведения (модификация образа жизни)

Полный отказ от употребления алкоголя рекомендуется для снижения частоты серьезных осложнений и смертности (УД 2b – СНР В). Кроме того, в условиях абстиненции в некоторых случаях отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление алкоголя способствует прогрессированию заболевания [46, 47, 53, 63, 85, 87, 88, 92, 109, 124]. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от приема алкоголя [88]. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается лучший ответ на терапию по устранению боли [46–48, 57, 88, 92, 109, 149, 157]. Тем не менее, отказ от употребления спиртных напитков не всегда останавливает прогрессирование заболевания. Для прекращения приема алкоголя необходимо привлекать наркологов-психиатров, специализирующихся по алкогольной зависимости с последующим наблюдением психологом [53].

В целом, очень сложно выделить роль курения при злоупотреблении алкоголем как этиологического фактора и фактора, влияющего на течение ХП, поскольку курение часто сопутствует злоупотреблению алкоголем [63, 124, 136]. Кроме того, воздержание от приема спиртных напитков часто не связано с отказом от курения [85]. Ретроспективные данные указывают на благоприятное воздействие отказа от курения для уменьшения/профилактики боли и осложнений при ХП [116] (УД 3 – СНР С). В любом случае рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития болезни [40, 116, 157].

Диетотерапия

Белково-энергетическая недостаточность часто встречается у пациентов с ХП и при этом носит многофакторный характер вследствие ограничения количества принимаемой пищи, мальабсорбции, СД, нарушения перистальтики кишечника и сопутствующего хронического алкоголизма [18, 19, 140]. Рекомендуется дробный прием пищи – небольшими порциями 5–6 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания [9, 23]. Желательно высокое содержание в ней белка и углеводов, если это не усиливает боль и диспепсические симптомы.

Степень ограничения жиров при экзокринной панкреатической недостаточности зависит от тяжести стеатореи, в большинстве случаев жиры не ограничиваются, особенно нерафинированные растительные. Купирование стеатореи достигается не за счет ограничения приема жира (что необходимо для нормального всасывания жирорастворимых витаминов), а посредством назначения ферментной заместительной терапии в адекватной дозе. Лишь в тяжелых случаях, когда выраженная стеаторея, несмотря на использование адекватной заместительной терапии, вызывает сильный дискомфорт, приводит к социальной дезадаптации, показана диета, содержащая менее 40–60 г жира в сутки (УД 5 – СНР D).

Интервенционные исследования по изучению ограничения употребления жиров у пациентов с недостаточностью ПЖ не проводились. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелой экзокринной недостаточностью железа включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500–3000 калорий, потребление 1,0–1,5 г/кг/сутки белков [140].

Сложные углеводы и пищевые волокна могут быть полезными для замедления развития СД, профилактики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Прием пищевых волокон часто ограничен при ХП на основании убеждения в том, что в эксперименте волокна адсорбируют пищеварительные ферменты, тем самым влияя на их действие [145]. Однако подобное представление основывается на косвенных данных (например, триолеиновых дыхательных

пробах, на результаты которых может влиять замедленная эвакуация желудочного содержимого под действием волокон) [80].

Среднепечочные триглицериды в качестве пищевой добавки не показаны пациентам с ХП и недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ (УД 1b – СНР B), поскольку до сих пор не получено убедительных доказательств их эффективности [40]. Кроме того, малоприятный вкус и высокая стоимость среднепечочных триглицеридов снижают приверженность к лечению. Имеются данные, что для их нормального переваривания и всасывания все же требуется назначение ферментных препаратов [144].

У больных ХП может отмечаться нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, E и К), что сопровождается снижением их концентрации в сыворотке крови [79]. При этом клинические симптомы гиповитаминозов проявляются редко [90, 121]. Поэтому больные с неконтролируемой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и/или длительным анамнезом ХП (более 5 лет) нуждаются в скрининге на предмет выявления дефицита жирорастворимых витаминов, при необходимости показано их парентеральное введение [85] (УД 1b – СНР B).

При ХП может развиваться недостаточность витамина B₁₂ из-за нарушения расщепления комплекса витамина B₁₂ с гапторрином (фактор Кастла) протеазами ПЖ. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, также есть риск развития тиаминовой (витамин B₁), рибофлавиновой (витамин B₂) и пиридоксиновой (витамин B₆) недостаточности. В случае выявления недостаточности уровня витаминов в сыворотке крови следует проводить заместительную витаминотерапию [40, 113].

Рекомендации

Всем пациентам с ХП следует рекомендовать отказ от курения и воздерживаться от употребления алкоголя (УД 2b – СНР B).

Больные ХП в силу комплекса причин подвержены высокому риску нутритивной недостаточности (УД 3 – СНР С). Научно обоснованной «панкреатической» диеты нет, что диктует необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту с максимально возможным расширением рациона питания в сочетании с современной заместительной ферментной терапией для профилактики дефицита макро- и микронутриентов (УД 3 – СНР С). В идеальном случае диета больного ХП не должна отличаться по составу и количеству от рациона здорового человека (УД 4 – СНР С).

Купирование боли в животе

Нередкими причинами боли являются крупные псевдокисты, стеноз холедоха, двенадцатиперстной кишки, выраженная протоковая обструкция

за счет внутрипротоковых конкрементов и стриктур. В том случае, если клинико-инструментальное обследование подтверждает подобные находки и обоснована их связь с наличием упорной абдоминальной боли, на первом этапе необходимо использовать эндоскопические и хирургические методы лечения. Подобные случаи должны обсуждаться врачами разных специальностей для выработки оптимальной этапности в рамках комбинированной (комплексной) терапии.

При исключении осложнений панкреатита, которые требуют эндоскопических или хирургических вмешательств, должно проводиться последовательное консервативное лечение. Начальная терапия заключается в назначении полноценного питания с ограничением раздражающих и экстрактивных компонентов, полным исключением курения и употребления алкоголя.

При интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков, например парацетамола 1000 мг 3 раза в день (УД 4 – СНР С), при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу (800 мг/сут). Длительность постоянной терапии парацетамолом – не более 3 мес с контролем состояния больного, биохимических показателей крови (УД 4 – СНР С). За этот, а скорее всего значительно меньший период времени боль должна прекратиться или беспокоить существенно реже, когда будет возможен прием парацетамола по требованию. В том случае, если наблюдается усиление боли после приема пищи, анальгетики нужно принимать за 30 мин до еды для минимизации усиления болевых ощущений после приема пищи [53, 85]. Если у пациента нет указанной зависимости, анальгетики следует принимать после еды для уменьшения риска повреждения слизистой оболочки желудка (УД 4 – СНР С).

Антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии и могут уменьшить выраженность болей и потенцировать эффект анальгетиков [34] (УД 2b – СНР В). Данные препараты могут изменять чувствительность центральной нервной ткани и висцеральных нервов, чья роль предполагается в развитии боли при ХП [40, 112] (УД 2b – СНР В). Трициклические антидепрессанты в связи с потенциальной кардиотоксичностью и холинолитическими свойствами имеют широкий профиль нежелательных явлений (УД 1b – СНР А). Поскольку анальгетические эффекты антидепрессантов являются классически специфичными, в качестве альтернативы можно рассматривать препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [41], однако в настоящее время отсутствуют РКИ, демонстрирующие их эффективность.

Хороший результат по купированию упорной панкреатической боли показал прегабалин – противосудорожное средство, применяемое и при

лечении нейропатической боли (УД 1b – СНР А) [54, 128]. Препарат, кроме того, обладает противотревожным действием, что может оказывать дополнительное положительное влияние для некоторых больных.

В России недоступны для реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций [53, 85, 130, 148, 154] о пробной терапии высокими дозами ферментов ПЖ длительностью 6 нед (в форме таблеток без защитной оболочки) [45, 154] ввиду отсутствия у нас подобных лекарственных средств на фармацевтическом рынке. При этом доказательства эффективности такой терапии в контролируемых исследованиях получено недостаточно [40, 55], главным образом вследствие противоречивости результатов [43], отчасти обусловленных коротким периодом наблюдения (УД 4 – СНР С). Рандомизированные исследования последних лет свидетельствуют о достоверном уменьшении абдоминальной боли у больных, принимающие *минимикросферы панкреатина* (ММСП) в суточной дозе более 240 тыс. ед. липазы в течение одной [156] и 50 недель [135] (УД 1b – СНР А).

Зарегистрированный в РФ таблетированный панкреатин, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, не имеет свидетельств эффективности, так как не апробирован ни в одном плацебоконтролируемом исследовании. В большинстве исследований не выявлено также преимуществ применения для купирования панкреатической боли микроtableток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При использовании последних отмечено снижение боли по сравнению с плацебо [11, 38]. При этом следует помнить, что обязательным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение средств, подавляющих кислотную продукцию, таких как H_2 -блокаторы или *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), вероятно, способных влиять на выраженность панкреатической боли [12] и повышать эффективность панкреатина [15, 23, 37] (УД 4 – СНР С).

Опубликовано большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности применения только микроtableтированного или минимикросферического панкреатина в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли [1, 3, 29], а также перекрестное исследование, показывающее преимущества ММСП над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой [27]. Кроме того, имеются убедительные свидетельства фармакоэкономических преимуществ (включая анализ и по купированию боли) при использовании современных минимикросфер и микроtableток по сравнению с таблетированным энтеросолюбильным панкреатином [24, 26, 28]. В целом, ферментная терапия при ХП с выраженной болью в животе,

вероятно, наиболее результативна в отсутствие дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ [35, 112] (УД 3 – СНР С).

Доказана эффективность октреотида для угнетения секреции желез, однако в настоящее время его не рекомендуют для лечения хронической боли [45] ввиду неоднозначности имеющихся данных и невозможности длительного применения (высокая стоимость, частые побочные явления) [40].

Назначение антиоксидантов может быть полезным для профилактики приступов боли при ХП (УД 1а – СНР А). Опубликовано несколько РКИ и один мета-анализ, продемонстрировавших эффективность их перорального применения в качестве дополнительной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол и метионин) для предотвращения болевых приступов [52, 58, 151]. Добавление антиоксидантов к комплексной терапии приводит к сокращению числа дней, когда пациенты испытывают боль, и снижению потребности в анальгетиках (УД 1b – СНР А).

При недостаточной эффективности консервативных мероприятий выбор инвазивных методов лечения боли должен проводиться совместно с квалифицированными хирургами и эндоскопистами, которые могут предложить щадящие методики для купирования/уменьшения панкреатической боли (блокады, стентирование и др.) и/или хирургическое лечение [8, 40].

Рекомендации

Следует установить причину хронической боли для исключения патологии, требующей эндоскопического и/или хирургического вмешательства (УД 2b – СНР В).

Пациенту назначают дробный прием пищи с равномерным распределением жира во все порции, количество последнего ограничивают только при неуправляемой стеаторее; обязательны полный отказ от алкоголя и прекращение курения (УД 4 – СНР С).

При интенсивной боли необходимо назначение анальгетиков – парацетамола или НПВС (УД 4 – СНР С) с последующим переходом в случае недостаточной эффективности к трамадолу. В отдельных случаях может потребоваться постоянный прием наркотических анальгетиков или дополнительное пробное 6–12-недельное лечение высокими дозами минимикросфер или микротаблеток панкреатина в сочетании с антисекреторными препаратами (ИПП), витаминноминеральными комплексами либо дополнительное назначение антидепрессантов (УД 4 – СНР С) [147] или прегабалина (УД 1b – СНР А) [54, 128], уменьшающих проявления сопутствующей депрессии, снижающих выраженность боли и потенцирующих эффект ненаркотических анальгетиков.

При неэффективности консервативной терапии в течение 3 мес или наличии положительных результатов от назначения наркотических анальгетиков (ввиду высокого риска зависимости – в течение 2 нед) показана консультация хирурга и эндоскописта для оценки вероятности купирования боли с использованием методик эндоскопического или хирургического лечения.

Лечение при недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90% [45]. Хирургическое вмешательство на ПЖ (резекция) также может вызывать развитие и/или усугубление внешнесекреторной недостаточности [74, 119] и необходимость проведения пожизненной заместительной ферментной терапии. Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать развития серьезных осложнений и снизить смертность на фоне нарушения питания.

Заместительная ферментная терапия.

Целью заместительной терапии является обеспечение пациенту возможности принимать, переваривать и усваивать нормальное количество основных пищевых веществ и микроэлементов. Заместительная ферментная терапия строго показана больным ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (УД 1а – СНР А).

Заместительная терапия панкреатическими ферментами:

- улучшает переваривание и всасывание жиров у пациентов с ХП и недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ [153] (УД 1b – СНР А);
- способна нормализовать состояние нутритивного статуса, например уровень жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в том числе у больных без явной стеатореи [74, 75], предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D [90, 121] (УД 2а – СНРВ);

- улучшает качество жизни при ХП [2, 26, 29, 65] (УД 3 – СНР С); установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателей качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом [65].

Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии при ХП:

- верифицированная стеаторея;
- хроническая диарея, полифекалия;
- нутритивная недостаточность;
- перенесенный панкреонекроз, тяжелый ХП (кальцификация паренхимы ПЖ или внутрипротоковые кальцинаты в сочетании с расширением ГПП) [77];
- перенесенные оперативные вмешательства на ПЖ с нарушением нормального пассажа пищи (классическая панкреатодуоденальная резек-

ция, латеральная панкреатоэюностомия с петлей, выключенной по Ру);

— состояние после любых хирургических вмешательств на железе с признаками внешнесекреторной недостаточности.

Пациентам с клинически выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул в большом количестве) рекомендуется назначение ферментов ПЖ на основании клинических данных [85]. При ХП с признаками нутритивной недостаточности (потеря в весе, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без верификации стеатореи [77, 85].

Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, значительно эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта [107]. Минимикросферы в диаметре от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с микросферами или микротаблетками размером 1,8–2,0 мм [36, 74, 91] (УД 1b — СНР А).

Таким образом, на прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определенно будет влиять выбор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина содержание липазы, протеазы и амилазы неодинаково. Пациент должен получать не менее 25–40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ед. на промежуточный прием [40, 53, 85] (УД 2b — СНР В). Эффективность заместительной ферментной терапии более высока при назначении ферментов во время или сразу после еды [72] (УД 2b — СНР В).

В качестве критериев оценки эффективности ферментов ПЖ часто используют клинические показатели: купирование диареи, нормализация диспепсических симптомов [85]. В то же время у многих больных нормализация стула происходит при дозах ферментов, которые недостаточны для нормализации переваривания жира (УД 2a — СНР В). Для контроля эффекта от лечения в мире используются лабораторные методы оценки переваривания жира: количественное определение нейтрального жира в кале (в клинических исследованиях), дыхательные пробы с ¹³C-смешанными триглицеридами (в исследованиях и рутинной практике) [75]. К сожалению, оба метода в России пока недоступны. Между тем не менее эффективно и более доступно использовать ИМТ и лабораторные показатели трофологического статуса (уровень ретинол-связывающего белка, витамина В₁₂, трансферрина, магния, цинка, абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфоцитопении) [18, 19, 23]. Назначение в среднем

40–50 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 20 тыс. ед. приводит к нормализации всасывания жиров, значительному повышению массы тела, нормализации уровня ретинол-связывающего белка и преальбумина у большинства пациентов с ХП [75].

Пациентам с сохраняющимися симптомами несмотря на прием начальных доз современных ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (25–40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ед. — на промежуточный), следует удвоить дозы микротаблеток или минимикросфер панкреатина либо назначать средства, подавляющие кислотную продукцию желудка [40, 107] для улучшения эмульсации жира [15, 73, 74] (УД 2a — СНР С). Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах. Имеются отдельные небольшие исследования, демонстрирующие результативность подобной тактики у больных с тяжелой панкреатической недостаточностью [13, 66, 73] (УД 3 — СНР С), однако систематизация исследований, в которых применялись Н₂-блокаторы или ИПП вместе с ММСП [139], не продемонстрировала увеличения эффективности, что, возможно, имеет отношение только к минимикросферическому панкреатину, или же совокупное действие кислотосупрессивной терапии нивелировалось относительно невысоким эффектом Н₂-блокаторов.

При персистирующей стеаторее также нужно исключать другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто имеющим место при ХП [118], инвазию простейших, целиакию [17] (УД 3 — СНР С).

Рекомендации

- Показан дробный прием пищи с высоким содержанием белков и углеводов. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии (УД 3 — СНР С).

- Пациентам с клиническими проявлениями недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ рекомендуется заместительная ферментная терапия (УД 1a — СНР А).

- При лечении мальабсорбции микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны по сравнению с незащищенными средствами и таблетированным энтеросолюбильным панкреатином (УД 1b — СНР А).

- Минимальная доза для начальной терапии составляет 25–40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ед. — на промежуточный (УД 1b — СНР А).

- Результаты лечения могут определяться по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов, любые сомнения в его

эффективности следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии (УД 2а — СНР В).

- При недостаточной эффективности заместительной терапии в начальных дозах рекомендуется удвоить дозу ММСП или микроtabletок панкреатина (УД 4 — СНР С).

- Пациентам с сохраняющимися симптомами несмотря на прием в максимальных дозах ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать терапию, подавляющую желудочную секрецию, — ИПП (УД 4 — СНР С).

- Тяжелая панкреатическая недостаточность после перенесенного панкреонекроза у больных кальцифицирующим панкреатитом, у пациентов со значительно сниженной эластазой-1 кала (менее 200 мкг/г) свидетельствует о значимом снижении возможностей ПЖ к образованию эндогенных панкреатических ферментов (менее 5–10% от исходного), что определяет необходимость пожизненной заместительной терапии ММСП или микроtabletками панкреатина в подобранной дозе (УД 1а — СНР А).

Лечение при эндокринной недостаточности ПЖ

Диета при панкреатогенном сахарном диабете соответствует таковой при СД 1-го типа за исключением необходимости коррекции мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов. Назначение дробного питания обеспечивает профилактику гипогликемии [85]. При развитии диабета в исходе выраженного фиброза паренхимы ПЖ пероральные гипогликемические средства не играют существенной роли [53, 129]. Большинству пациентов с панкреатогенным СД и неэффективностью соответствующей диеты требуется назначение инсулина [40, 64].

При назначении инсулинотерапии целевой уровень глюкозы должен соответствовать таковому при СД 1-го типа за исключением небольшого увеличения при эпизодах выраженной гипогликемии. Важно обучать пациентов профилактике возникновения тяжелой гипогликемии, уделять внимание необходимости отказа от употребления алкоголя, повышению физической активности, дробному приему пищи и приверженности к заместительной ферментной терапии. Лицам, находящимся на инсулинотерапии, следует избегать гипогликемии [40].

Рекомендации

При лечении СД на фоне ХП необходимо стремиться улучшить контроль уровня глюкозы для предотвращения осложнений, избегая развития гипогликемии.

Инвазивные вмешательства

При осложненном течении заболевания, а также в отдельных случаях с некупирующейся болью в животе показано проведение эндоскопического или хирургического вмешательства. Такое решение должно приниматься в центре, специализирующемся на консервативных и хирургических методах лечения заболеваний ПЖ [5].

При *неосложненном течении* заболевания инвазивные вмешательства направлены на коррекцию морфологических изменений системы протоков ПЖ (стриктуры, конкременты), а также воспалительных изменений паренхимы или выполнение неврoлиза.

Решение на проведение вмешательства должно быть тщательно взвешено с учетом оценки риска развития ранних и отдаленных осложнений. Необходимо исключить другие причины боли в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Выполнение вмешательства требуется в случае отсутствия адекватного купирования боли в течение 3 мес [5] при последовательном применении консервативных методов (строгое соблюдение диеты, терапия ММСП или микроtabletками панкреатина, антиоксидантами, ненаркотическими анальгетиками и трамаолом, антидепрессантами, прегабалином), при существенном снижении качества жизни и нарушении трудоспособности [53].

Эндоскопические вмешательства

Эндоскопическое лечение не показано при бессимптомном расширении ГПП (УД 1b — СНР А). Исследования по оценке влияния эндоскопических методов терапии на эндокринную и внешнесекреторную функции ПЖ у таких пациентов отсутствуют [85].

Проспективные исследования свидетельствуют об эффективности эндоскопического лечения при болях и дилатации ГПП [78, 86] (УД 1b — СНР А). Это касается также сочетания эндоскопических вмешательств с литотрипсией при панкреатолитиазе [85] (УД 1b — СНР А), что обеспечивает улучшение качества жизни у 70% пациентов на период 5–9 мес, снижение частоты госпитализаций по поводу тяжелой абдоминальной боли и уменьшение потребности в анальгетиках [68]. Для улучшения дренажа ГПП нередко требуется проведение комбинированных процедур, таких как сфинктеротомия, дилатация стриктур, литоэкстракция, установка стента. При рецидиве болей повторные эндоскопические процедуры имеют высокую эффективность [132]. Эндоскопическое дренирование может быть предложено как метод выбора у больных с противопоказаниями к хирургическому вмешательству или отказом от него, а также являться предварительным этапом для оценки эффективности планируемого хирургического лечения [71].

У пациентов с частыми болевыми приступами может выполняться сфинктеротомия для улучшения оттока секрета ПЖ (УД 3 — СНР С). Однако данные об эффективности этого метода для купирования боли у больных без дилатации протока и обструкции отсутствуют.

В настоящее время имеются две стратегии стентирования ПЖ:

- удаление стента спустя 6–12 мес независимо от разрешения стриктуры ГПП;
- последующие замены стента вплоть до исчезновения стриктуры.

Купирование боли в течение 12 мес после стентирования отмечается у $\frac{2}{3}$ больных, однако исчезновение стриктур обнаружено у небольшой части пациентов [132]. Перспективным подходом является точное измерение стриктуры дистальной части ГПП с поэтапной установкой стентов увеличивающегося диаметра (увеличение размера на 2–4 единицы каждые 6 мес). После окончательного удаления стента, установленного по такой методике, исчезновение стриктур наблюдалось в 95% случаев [62].

Эндоскопические вмешательства показаны в качестве временной меры для эффективного лечения холестаза, желтухи или холангита у пациентов с ХП [85] (УД 3 — СНР С). Кратковременность нахождения стента в холедохе определяется частыми осложнениями — окклюзией, миграцией стентов, нагноительными и септическими состояниями. Разрешение стеноза холедоха в проспективных исследованиях отмечалось не более чем у 10% пациентов [99]. Более агрессивное эндоскопическое лечение с последовательной установкой нескольких пластиковых стентов может привести к разрешению стриктуры в 44–90% случаев с последующим безрецидивным течением в сроки 13–48 мес после удаления стента [59, 133].

Эндоскопическое лечение рекомендуется при псевдокистах ПЖ с наличием клинических проявлений, а также при осложненных негеморрагических псевдокистах (УД 1b — СНР А). При бессимптомных и неосложненных псевдокистах оно не показано независимо от их размера [159].

Эндоскопическое дренирование может быть предпочтительнее хирургического лечения, поскольку имеет лучший профиль польза/риск, является менее инвазивным методом, обеспечивающим дренирование аналогичной эффективности [85] (УД 2a — СНР В).

Хирургическое лечение: показания и методы

Показания к плановому хирургическому вмешательству у больных ХП включают в себя [5, 85]:

- нарушение трудоспособности, вызванное интенсивной некупирующейся болью в животе;

- отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение 3 мес с риском или фактом наркотической зависимости;

- осложнения ХП, требующие хирургического вмешательства (кровотечения, непроходимость ДПК, симптоматические псевдокисты и др.);

- подозрение на рак ПЖ.

Купирование боли. Проспективные рандомизированные исследования по сравнению эффективности консервативного и хирургического лечения боли при ХП не проводились. Вероятно, что хирургическое вмешательство, выполненное по поводу предполагаемой причины болей (этиотропное лечение), приведет к их стойкому купированию [5]. В исследованиях, оценивающих динамику болевых ощущений после оперативного лечения, отмечена большая вариабельность эффекта (от 47 до 80% больных) [48, 109].

В 7 рандомизированных исследованиях [56, 57, 71, 82, 95, 96, 106] после выполнения резекций ПЖ в общей сложности у 302 пациентов было зарегистрировано достоверное уменьшение боли, что подтверждается результатами двух недавних мета-анализов [115, 160] (УД 1a — СНР А).

У пациентов с бессимптомным течением ХП и дилатацией протока (>7 мм) хирургическая декомпрессия ГПП не обязательна, однако она может проводиться для профилактики прогрессирования внешнесекреторной и эндокринной недостаточности [85].

Показания к проведению хирургического вмешательства при осложнениях ХП:

- симптоматические псевдокисты;
- обструкция общего желчного протока;
- геморрагические осложнения;
- непроходимость ДПК.

При наличии симптоматических псевдокист эффективны хирургические и эндоскопические методы [44]. В случае хирургического лечения может быть наложен анастомоз с петлей тощей кишки по Ру или с желудком, а также проводится латеральная панкреатоеюностомия при дилатации ГПП (>7 мм) [125].

Обструкция общего желчного протока встречается приблизительно у 6% пациентов с клиническими проявлениями ХП. Она может быть эффективно устранена проведением гепатоеюностомии. Тактика лечения в значительной степени определяется длительностью желтухи, состоянием стриктуры, клиническими симптомами (например, болями), а также подозрением на злокачественный процесс. Консервативный подход показан при минимальных проявлениях существенных нарушений функции печени [5]. Рецидивирующая желтуха или клиническая картина с холангитом служат показанием для эндоскопической установки стента, являющейся безопасной и эффективной процедурой (частота осложнений от 4 до 7%) [50].

Несмотря на то, что желтуха купируется вскоре после постановки стента, полного разрешения стриктуры желчного протока удается достичь лишь у небольшой части пациентов, особенно при кальцифицирующем панкреатите. Лучшие результаты получены при поэтапной постановке нескольких стентов [59].

Хирургическое дренирование желчных путей показано при стойкой желтухе (более одного месяца), гнойном холангите, сепсисе, вторичном холедохолитиазе, выраженном увеличении головки ПЖ (воспалительного характера) и/или невозможности исключения рака [5].

Непроходимость ДПК возникает редко (до 1% пациентов с ХП) [152], в случае ее изолированного появления проводится гастроеюностомия. При сочетании непроходимости с другими осложнениями (боль и/или обструкция желчных протоков) выполняются резекции ПЖ с сохранением ДПК/привратника.

РКИ по сравнению эффективности хирургического и эндоскопического дренирования желчных путей при ХП не проводились.

Таким образом, при отсутствии данных за рак ПЖ хирургическое вмешательство должно быть лечением выбора при наличии стриктуры желчных путей с клиническими проявлениями желтухи длительностью более одного месяца. Оптимальная процедура все еще не определена. Проводятся различные операции от создания обходного желчного анастомоза (холедохо- или гепатоеюностомия) до панкреатодуоденэктомии. При наличии воспалительного образования и/или подозрении на рак обязательно выполняется частичная или тотальная резекция головки ПЖ [85].

Подозрение на рак ПЖ. Применение всего доступного арсенала методов предоперационной диагностики (ЭУЗИ с биопсией, МСКТ, МРТ, патоморфологические и клинико-лабораторные исследования) при подозрении на злокачественный процесс в большинстве случаев позволяет установить правильный диагноз. Однако при невозможности исключения рака показана резекция для получения необходимого материала для гистологического исследования — идеально интраоперационное срочное гистологическое исследование для определения объема резекции (УД 2а — СНР В). Несвоевременно установленный диагноз рака существенно ухудшает прогноз [138].

Профилактика

Профилактика ХП базируется на экстраполяции данных когортных эпидемиологических исследований, согласно результатам которых можно предполагать, что ограничение употребления алкоголя и табакокурения (категорический запрет при перенесенном остром панкреатите или установленном диагнозе ХП) может быть факто-

ром, снижающим риск прогрессирования заболевания (УД 3 — СНР С). У лиц с симптомной желчнокаменной болезнью, атаками хронического калькулезного холецистита и билиарного панкреатита средством профилактики последующих атак панкреатита можно считать своевременную холецистэктомию (УД 1b — СНР А) [3].

Эмпирические рекомендации о диетической профилактике, необходимости отказа практически от всего, включая кофе, шоколад, жиры любого происхождения, на сегодняшний день не являются научно обоснованными. Не исключено (поскольку недостаточно изучено), что более значимыми для провокации обострения ХП могут быть другие факторы, ассоциированные с питанием, — ожирение, переизбыток и гипокинезия после приема пищи (с созданием высокого внутрибрюшного давления), хронический дефицит антиоксидантов в пище, гиперхолестеринемия, сочетанное действие пищевых факторов, этанола, компонентов табачного дыма и т. п. В то же время надо помнить об обратной стороне медали, когда некоторые больные скрупулезно соблюдают жесткую диету с целью профилактики повторных приступов панкреатита (это, как правило, лица без алкогольного анамнеза, некурильщики) и доводят себя до нутритивной недостаточности с явлениями поливитаминодефицита, квашиоркора, анемии и др. [3].

Таким образом, опираясь на результаты ряда экспериментальных, эпидемиологических и пилотных исследований, многолетний эмпирический опыт, для предупреждения обострений ХП в первую очередь можно рекомендовать следующие мероприятия по модификации образа жизни с целью профилактики ХП [3] (УД 4 — СНР С):

◇ дробное питание (4–5 раз в день, равными порциями с одинаковым распределением жиродержащих продуктов в рационе), отказ от переизбытка;

◇ употребление разнообразной пищи с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина (нерафинированные растительные жиры несколько ограничиваются только у лиц с избыточной массой тела),

◇ выбор рациона с достаточным количеством пищевых волокон, содержащихся в зерновых продуктах, овощах и фруктах;

◇ найти баланс между количеством принимаемой пищи и физической активностью (для стабилизации массы тела со стремлением к идеальному показателю с поправкой на возраст).

Для эффективной первичной профилактики ХП можно надеяться на состоятельность идеи о тотальном диспансерном наблюдении населения с целью своевременного выявления патологии желчевыводящих путей, гиперлипидемии, стигматов скрытого злоупотребления алкоголем и т. п. Но до сих пор ни в одной из стран мира эта идея не нашла практического применения, поскольку за ее реализа-

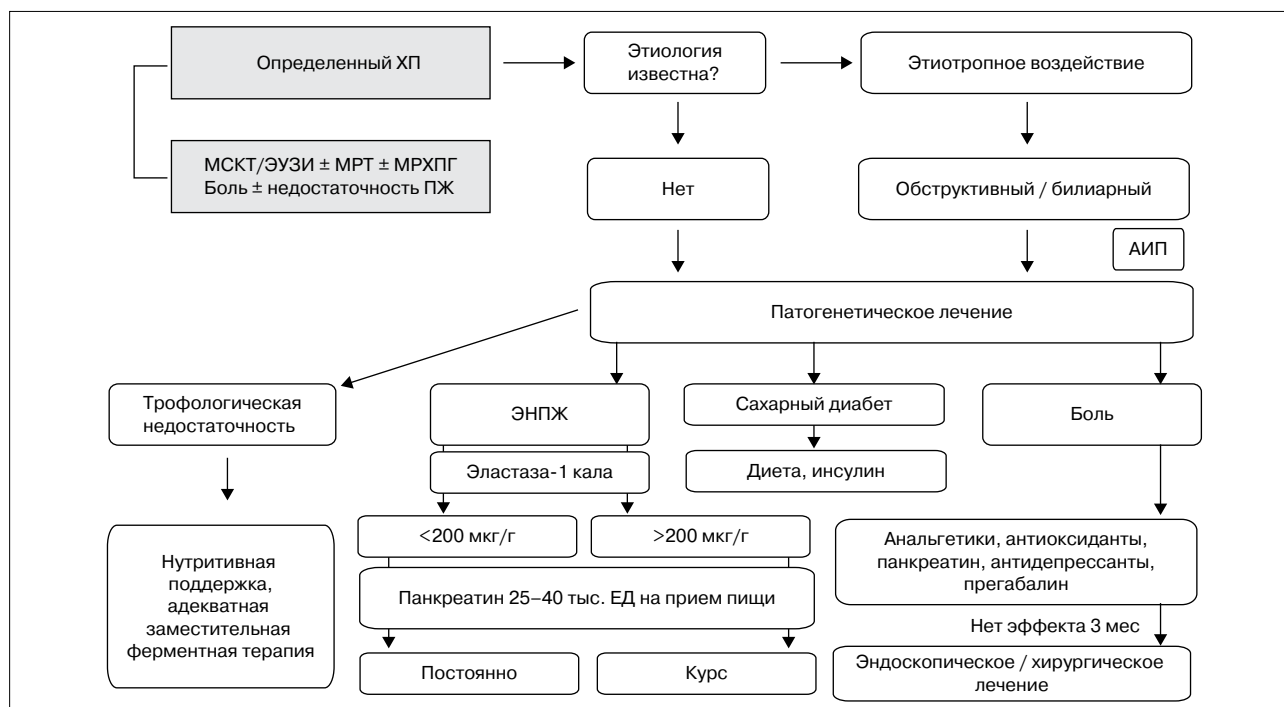


Рис. 1. Тактика ведения больного ХП с установленным диагнозом (определенный ХП) [20 с доп., изм.]

цией стоят большие материальные затраты. Ответ на вопрос о целесообразности такой тактики могут дать фармакоэкономические исследования, однако ожидать их инициацию с учетом пусть и растущей, но сравнительно невысокой частоты ХП в популяции следует признать пока малореальной.

Прогноз

Прогноз для жизни больного при ХП определяется возможным развитием осложнений, при которых требуется хирургическая коррекция и которые сопровождаются соответственной интраоперационной летальностью. Стандартизированный показатель смертности 3,6:1 (т. е. больные с любой формой ХП умирают в 3,6 раза чаще, чем люди такого же возраста из общей популяции) [114]. Выживаемость при ХП сокращают:

- возраст;
- курение и алкогольная этиология панкреатита (при продолжающемся приеме алкоголя – на 60%).

Прогноз в отношении качества жизни определяется развитием хронической боли и тяжестью недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ в исходе заболевания.

Тактика ведения больного ХП для врача общей практики и гастроэнтеролога

Тактика ведения рассматриваемой категории больных базируется на нескольких важных составляющих [20]:

- определение диагноза, т. е. подтверждение или исключение ХП, вызывающее трудности на ранних стадиях болезни;
- попытка определения этиологии ХП (поскольку этиотропное воздействие наиболее эффективно);
- определение стадии ХП (что обуславливает выбор лечебной тактики и влияет на прогноз);
- диагностика панкреатической недостаточности (является основой для выбора схемы заместительной ферментной терапии и инсулинотерапии, доз препаратов или признание необходимости хирургического лечения);
- разработка плана лечения (в ряде случаев коллегиальное решение с хирургами, эндоскопистами, эндокринологами);
- определение прогноза с учетом исходной ситуации и выбранной врачебной тактики.

Основные этапы тактики ведения больного ХП представлены на рис. 1 и 2. Диагноз «определенного ХП» (см. рис. 1) устанавливается с использованием высокоинформативных лучевых методов по морфологическим признакам в сочетании с клиническими проявлениями (при недостаточной информативности УЗИ – как минимум МСКТ). В том случае, если ни УЗИ, ни МСКТ не дают подтверждения диагноза, пациент может наблюдаться и лечиться с предположительным диагнозом ХП (см. рис. 2, обсуждение ниже).

Итак, если диагноз ХП убедительно доказан, на первом этапе осуществляется попытка этиотропного (наиболее эффективного) воздействия. В первую очередь, это касается этиологических форм, требующих своевременного и специфиче-

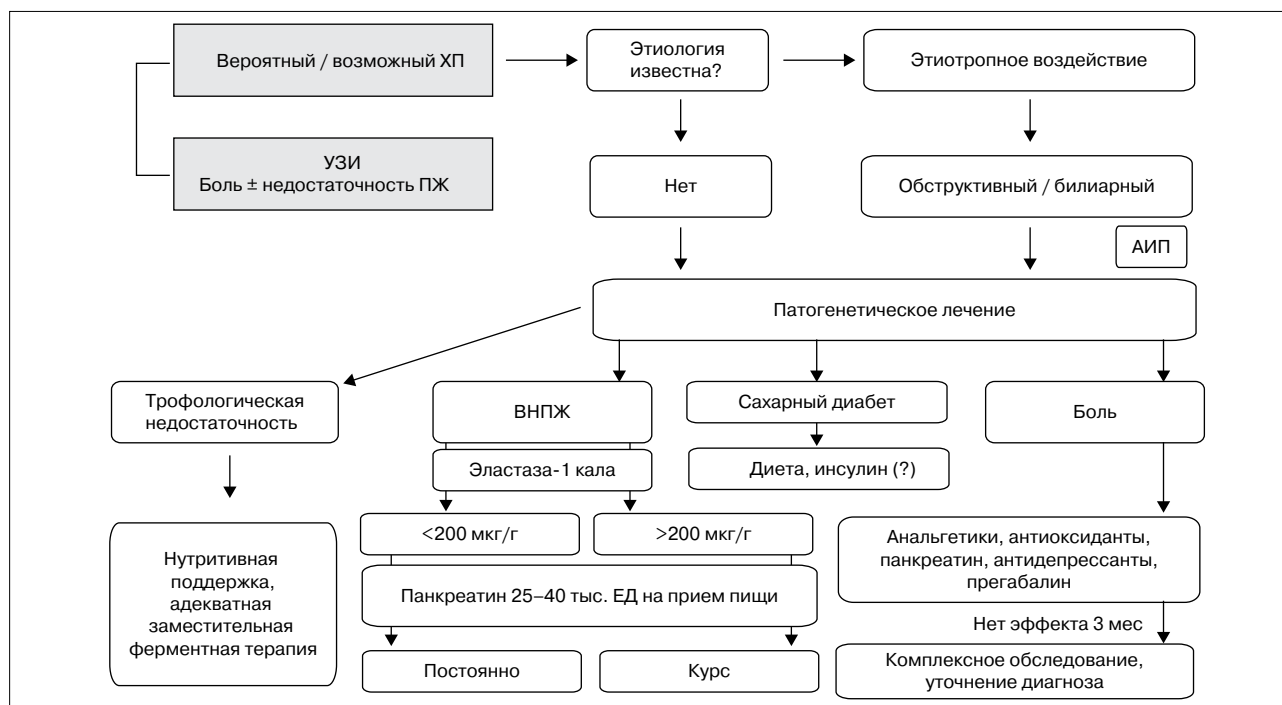


Рис. 2. Тактика ведения больного ХП с предполагаемым диагнозом (вероятный или возможный ХП) [20 с доп., изм.]

ского воздействия: при АИП — кортикостероиды, при обструкции — хирургическая или эндоскопическая декомпрессия и т. д. В случае экзокринной недостаточности ПЖ целесообразно установление ее вида — первичная (со снижением эластазы-1 при соблюдении условий забора) или вторичная (с нормальным уровнем эластазы), что повлияет на длительность заместительной ферментной терапии. Длительность курса применения ММСП или микропланшетов панкреатина при вторичной панкреатической недостаточности определяется сроком разрешения симптоматики, возможностью поиска и элиминации вторичных причин недостаточности (например, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке).

При рецидиве стеатореи после отмены или уменьшения дозы панкреатина, несмотря на нормальные значения эластазы-1 кала, необходима пожизненная заместительная ферментная терапия [20]. Пациенту с низкими значениями эластазы-1 при отсутствии условий для ложноположительного результата также показана пожизненная заместительная ферментная терапия. При наличии упорных болей, резистентных к комбинированной фармакотерапии с использованием препаратов панкреатина, анальгетиков, прегабалина в течение 3 мес, целесообразно коллегиальное обсуждение тактики лечения совместно с хирургами и эндоскопистами на предмет эндоскопического или хирургического вмешательства. При назначении наркотических анальгетиков развивается высокий риск зависимости, что диктует в более сжатые сроки принимать решение о возможной необхо-

димости эндоскопического и/или хирургического лечения.

При невозможности по разным причинам адекватной морфологической верификации ХП, а также в соответствии с тем фактом, что наиболее распространенным методом оценки состояния паренхимы ПЖ в России сегодня является УЗИ, у некоторых больных диагноз «хронический панкреатит» является вероятным или возможным в зависимости от данных анамнеза и клинической картины (см. рис. 2). Аналогичная ситуация складывается при недостаточности данных МСКТ, а в ряде случаев даже ЭУЗИ для постановки диагноза (неопределенный, возможный ХП или клиническое подозрение на него). В связи с неуверенностью в диагнозе верификация АИП малореальна, вследствие чего эта форма «выпадает» из перечня этиологических форм, на которые можно целенаправленно воздействовать.

При наличии/подозрении на экзокринную недостаточность ПЖ также целесообразно определение ее вида — первичная (со снижением уровня эластазы-1) или вторичная (с нормальными ее показателями), что определит длительность заместительной ферментной терапии и позволит с большей уверенностью утверждать наличие ХП (комбинация малоубедительных лучевых критериев и панкреатической недостаточности). Курс приема панкреатина при вторичной панкреатической недостаточности определяется также сроком разрешения симптоматики, возможностью поиска и элиминации вторичных причин данной патологии (напри-

мер, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке).

При отсутствии уверенности в «панкреатическом» типе диабета выбор гипогликемического средства следует решать совместно с эндокринологом. В случае отсутствия эффекта от консервативных методик, направленных на купирование боли, в отличие от ситуации с «определенным ХП» до консультации хирурга целесообразно, в первую очередь, уточнить диагноз ХП с использованием

достоверных методов оценки морфологии ПЖ (ЭУЗИ, МСКТ, МРХПГ) [20].

Заключение

Представленные утверждения отражают первые согласованные всесторонние практические рекомендации по лечению ХП. Они являются результатом критической оценки лучших имеющихся доказательств с учетом практического опыта.

Список литературы

1. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодиков Г.В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами. Фарматека 2008; 13:103-8.
1. Belousova E.A., Nikitin N.V., Tsodikov G.V. Optimization of chronic pancreatitis treatment by enzyme preparations. Farmateka 2008; 13:103-8.
2. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(6):79-86.
2. Buklis E.R., Ivashkin V.T. Chronic pancreatitis: etiology, pathophysiology and conservative treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(6):79-86.
3. Гастроэнтерология: национальное руководство. Изд. 2-е, перераб. и доп. / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Латиной. М.: ГЭОТАР, 2014.
3. Gastroenterology: national manual. 2 ed., revised and extended edition / Ed.: V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. M.: GEOTAR, 2014.
4. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямлиханова А.Ю. и др. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности. Бюлл Сибирского отд Рос академии мед наук 2009; 3:42-7.
4. Grigoryeva I.N., Nikitenko T.M., Yamlikhanova A.Yu., et al., Alcoholic pancreatitis: gender, age, genetic features. Bull Siberian dep. Russian academy of medical sciences, 2009; 3:42-7.
5. Егоров В.И., Кучерявый Ю.А., Петров Р.В., Ванькович А.Н. Обзор международных рекомендаций по подходам к хирургическому лечению хронического панкреатита: взгляд терапевта и хирурга. Эксперим клин гастроэнтерол 2013; 4:54-65.
5. Yegorov V.I., Kucheryavyy Yu.A., Petrov R.V., Van'kovich A.N. Review of international guidelines on approaches to chronic pancreatitis surgical treatment: physician's and surgeon's points of view. Eksperim klin gastroenterol 2013; 4:54-65.
6. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г. и др. О классификации хронического панкреатита. Клини мед 1990; 10:96-9.
6. Ivashkin V.T., Khazanov A.I., Piskunov G.G., et al., Classification of chronic pancreatitis. Klin med 1990; 10:96-9.
7. Ивашкин В.Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол 1993; 1:4-12.
7. Ivashkin V.T. Horizons of clinical gastroenterology. Ros zhurn gastroenterol gepatol 1993; 1:4-12.
8. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. Клини перспективы гастроэнтерол гепатол 2001; 5:15-9.
8. Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bayarmaa N. Efficacy of microcapsulated enteric coated enzymes at chronic pancreatitis. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2001; 5:15-9.
9. Ивашкин В.Т., Шевченко В.П. Питание при болезнях органов пищеварения. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. 352 с.
9. Ivashkin V.T., Shevchenko V.P. Nutrition at digestive diseases. M.: «GEOTAR-Media», 2005. 352 p.
10. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А. и др. Клинические особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(1):20-4.
10. Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A., et al., Clinical features of chronic pancreatitis at calcific mesenteric atherosclerosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(1):20-4.
11. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Купирование боли при хроническом панкреатите препаратами панкреатина. Фарматека 2007; 6:54-8.
11. Kazulin A.N., Kucheryavyy Yu.A. Pains relief at chronic pancreatitis by pancreatin drugs. Farmateka 2007; 6:54-8.
12. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(2):78-83.
12. Kucheryavyy Yu.A. Estimation of efficacy of combined antisecretory and polyenzyme therapy at chronic pancreatitis with severe exocrine insufficiency. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(2):78-83.
13. Кучерявый Ю.А. Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита. Клини перспективы гастроэнтерол гепатол 2005; 6:35-41.
13. Kucheryavyy Yu.A. Experience of esomeprazole application in complex therapy of chronic pancreatitis relapse. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2005; 6:35-41.
14. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению. Клини перспективы гастроэнтерол гепатол 2010; 6:3-10.
14. Kucheryavyy Yu.A., Oganesyants T.S. Autoimmune pancreatitis: algorithms of diagnostics and treatment approaches. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2010; 6: 3-10.
15. Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит как кислотозависимое заболевание. Эксперим клин гастроэнтерол 2010; 9:107-11.
15. Kucheryavyy Yu.A. Chronic pancreatitis as acid-related disease. Eksperim klin gastroenterol 2010; 9:107-11.
16. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Тибилова З.Ф. и др. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом. Эксперим клин гастроэнтерол 2011; 7:7-12.
16. Kucheryavyy Yu.A., Petrova N.V., Tibilova Z.F., et al., N34S mutation of pancreatic secretory trypsin inhibitor gene at chronic idiopathic pancreatitis. Eksperim klin gastroenterol 2011; 7:7-12.
17. Кучерявый Ю.А., Джаватханова Р.Т., Смирнов А.В., Устинова Н.Н. Наиболее частые ошибки ведения больных хроническим панкреатитом. Мед совет 2012; 2:43-7.
17. Kucheryavyy Yu.A., Dzhavatkhanova R.T., Smirnov A.V., Ustinova N.N. The most common mistakes of chronic pancreatitis management. Med council, 2012; 2: 43-7.

18. *Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б.* и др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. Мед совет 2012; 2:100-4.
18. *Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V., Moskaleva A.B., et al.*, Effect of nutritional status on the course of chronic pancreatitis. Med council 2012; 2:100-4.
19. *Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В.* Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. Эксперим клин гастроэнтерол 2012; 7:10-6.
19. *Kucheryavyy Yu.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V.* Nutritional status as the risk factor for chronic pancreatitis complications and pancreatic insufficiency. Ekspерim klin gastroenterol 2012; 7:10-6.
20. *Кучерявый Ю.А., Маев И.В.* Тактика ведения больного хроническим панкреатитом через призму проекта рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации 2013 года. Доктор Ру 2014; 2(90):23-32.
20. *Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V.* Management approach to chronic pancreatitis patient through a prism of the the Russian gastroenterological association guidelines project-2013. Doctor Ru 2014; 2(90):23-32.
21. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Роль мутации гена катионического трипсиногена (PRSS1-гена) в патогенезе хронического панкреатита. Клин мед 2004; 10:12-7.
21. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A.* The role of cationic trypsinogen (PRSS1-gene) gene mutation in pathogenesis of chronic pancreatitis. Klin med 2004; 10:12-7.
22. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы — цепь последовательных событий или самостоятельное заболевание? Клин мед 2005; 2:12-6.
22. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A.* Acute and chronic pancreatitis, pancreatic cancer - a circuit of consecutive events or independent diseases? Klin med 2005; 2:12-6.
23. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Болезни поджелудочной железы. В 2 т. М.: ОАО Изд-во «Медицина», изд-во «Шико», 2008. 976 с.
23. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A.* Disease of the pancreas. 2 vol. M.: Open Society Publishing house «Medicine», publishing house «Shiko», 2008. 976 p.
24. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Заместительная ферментная терапия экзокринной панкреатической недостаточности различными препаратами панкреатина: ретроспективное фармакоэкономическое исследование. Фарматека 2010; 10:68-75.
24. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyanyan T.S.* Enzyme supplementation therapy of exocrine pancreatic insufficiency by various pancreatin drugs: retrospective pharmacoeconomical study. Farmateka 2010; 10:68-75.
25. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б.* Хронический панкреатит: мифы и реалии. Фарматека 2010; 12:24-31.
25. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Moskaleva A.B.* Chronic pancreatitis: myths and realities. Farmateka 2010; 12:24-31.
26. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* и др. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью. Фарматека 2010; 15:98-104.
26. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyanyan T.S., et al.*, Pharmacoeconomical efficacy of replacement treatment by various pancreatin drugs at patients chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. Farmateka 2010; 15:98-104.
27. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В.* и др. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2010; 6:29-37.
27. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Sviridova A.V., et al.*, Efficacy of treatment of exocrine pancreatic insufficiency by various pancreatin drugs. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2010; 6:29-37.
28. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Трошина И.В.* и др. Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2011; 4:18-25.
28. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Troshina I.V., et al.*, Pharmacoeconomical features of enzyme supplementation therapy of exocrine pancreatic insufficiency. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2011; 4:18-25.
29. *Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А.* и др. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Фарматека 2011; 2:32-9.
29. *Maev I.V., Sviridova A.V., Kucheryavyy Yu.A., et al.*, The Long-term enzyme supplementation therapy by various pancreatin drugs at chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. Farmateka 2011; 2:32-9.
30. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Баранская Е.К.* и др. Нарушения питания как причинный фактор развития и усугубления панкреатита. Фарматека 2011; 12:38-45.
30. *Maev I.V., Kazulin A.N., Baranskaya E.K., et al.*, Nutrition disorders of as the causal factor of development and progression of pancreatitis. Farmateka 2011; 12:38-45.
31. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Аутоиммунный панкреатит: Учебное пособие для системы последипломного образования врачей по специальности гастроэнтерология. М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011. 80 с.
31. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyanyan T.S.* Autoimmune pancreatitis: Manual for postgraduate education of doctors in gastroenterology. M.: Federal state institution «FIRO», Ministry of education and science of the Russian Federation, 2011. 80 p.
32. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. Тер арх 2012; 2:56-61.
32. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyanyan T.S.* Autoimmune pancreatitis: state-of-the-art. Ter arkh 2012; 2:56-61.
33. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Самсонов А.А.* Современные рекомендации по диагностике хронического панкреатита в общеклинической практике. Тер арх 2013; 4:84-9.
33. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Kazulin A.N., Samsonov A.A.* Up-to-date guidelines on diagnostics of chronic pancreatitis in general practice. Ter arkh 2013; 4:84-9.
34. *Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т.* Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом. Consilium Medicum 2000; 7:22-3.
34. *Okhlobystin A.V., Ivashkin V.T.* Algorithms of management of patients with acute and chronic pancreatitis. Consilium Medicum 2000; 7:22-3.
35. *Охлобыстин А.В.* Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2001; 2:38.
35. *Okhlobystin A.V.* Application of digestive enzymes drugs in gastroenterology. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2001; 2:38.
36. *Охлобыстин А.В., Буклис Э.Р., Каленская Е.А.* Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Врач 2011; 14:44-8.
36. *Okhlobystin A.V., Buklis E.R., Kalenskaya E.A.* Treatment of exocrine pancreatic insufficiency at chronic pancreatitis. Vrach, 2011; 14:44-8.
37. *Охлобыстин А.В.* Боль при панкреатите: проблема и пути решения. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):64-70.
37. *Okhlobystin A.V.* Pain at pancreatitis: problem and ways out. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):64-70.
38. *Охлобыстин А.В., Каленская Е.А.* Применение пищеварительных ферментов при заболеваниях поджелудочной железы. Рус мед журн 2012; 12:615-20.
38. *Okhlobystin A.V., Kalenskaya E.A.* Application of digestive enzymes at pancreatic diseases. Rus med zhurn 2012; 12:615-20.
39. *Охлобыстин А.В.* Аутоиммунный панкреатит: новые

- представления о патогенезе, диагностике и лечении. Доказат гастроэнтерол 2013; 1:22-7.
39. *Okhlobystin A.V.* Autoimmune pancreatitis: new concepts on pathogenesis, diagnostics and treatment. Dokazat gastroenterol 2013; 1:22-7.
 40. *Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(1):66-87.
 40. *Okhlobystin A.V., Kucheryavyy Yu.A.* Guideline of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis (draft). Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(1):66-87.
 41. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей / Под ред. *В.И. Симаненкова*. СПб.: СпецЛит, 2008. 335 с.
 41. *Psychosomatic disorders in practice of physician: manual for doctors / Ed. V.I. Simanenkova*. SPb.: SpetsLit, 2008. 335 p.
 42. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы / Под ред. *В.Т. Ивашкина, О.С. Шифрина, И.А. Соколиной*. М.: Литтерра, 2012. 128 с.
 42. *Chronic pancreatitis and steatosis of the pancreas / Ed. V.T. Ivashkin, O.S. Shifrin, I.A. Sokolina*. M.: Litterra, 2012. 128 p.
 43. *Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.* Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. Клини перспективы гастроэнтерол гепатол 2009; 3:3-8.
 43. *Shifrin O.S., Ivashkin V.T.* The role of enzyme preparations in treatment of pain-predominant type of chronic pancreatitis. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2009; 3:3-8.
 44. *Aghdassi A., Mayerle J., Kraft M., et al.* Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. Pancreas 2008; Vol. 36:105-12.
 45. *Ahmed S.A., Wray C., Rilo H.L., et al.* Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges. Curr Probl Surg 2006; 43:127-238.
 46. *Ammann R.W., Muellhaupt B.* Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. Gut 1994; 35(4):552-6.
 47. *Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G.* Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. Gastroenterology 1996; 111(1):224-31.
 48. *Ammann R.W., Muellhaupt B.* The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1999; 116(5):1132-40.
 49. *Andriulli A., Botteri E., Almasio P.L., et al.* Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. Pancreas 2010; 39(8):1205-10.
 50. *Arslanlar S., Jain R.* Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery. Curr Treat Options Gastroenterol 2007; 10(5):369-75.
 51. *Badea R., Diaconu B.* Contribution of ultrasound to the diagnosis of chronic pancreatitis and to evaluating its main complications. Rom J Gastroenterol 2005; 14(2):183-9.
 52. *Bhardwaj P., Garg P.K., Maulik S.K., et al.* A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology 2009; 136(1):149-59.
 53. *Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., et al.* Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. S Afr Med J 2010; 100(12; Pt. 2):845-60.
 54. *Bouwense S.A., Olesen S.S., Drewes A.M., et al.* Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. PLoS One 2012; 7(8):42096.
 55. *Brown A., Hughes M., Tenner S., et al.* Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1997; 92(11):2032-5.
 56. *Buchler M.W., Friess H., Muller M.W., et al.* Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. Am J Surg 1995; 169(1):65-69; discussion 69-70.
 57. *Cahen D.L., Gouma D.J., Nio Y., et al.* Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. N Engl J Med 2007; 356(7):676-84.
 58. *Cai G.H., Huang J., Zhao Y., et al.* Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Pain Physician 2013; 16(6):521-32.
 59. *Catalano M.F., Linder J.D., George S., et al.* Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. Gastrointest Endosc 2004; 60(6):945-52.
 60. *Catalano M.F., Sahai A., Levy M., et al.* EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointest Endosc 2009; 69(7):1251-61.
 61. *Chari S.T., Takahashi N., Levy M.J., et al.* A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(10):1097-103.
 62. *Costamagna G., Bulajic M., Tringali A., et al.* Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. Endoscopy 2006; 38(3):254-9.
 63. *Coté G.A., Yadav D., Slivka A., et al.* Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(3):266-73.
 64. *Cui Y., Andersen DK.* Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. Pancreatology 2011; 11(3):279-94.
 65. *Czako L., Takacs V., Hegyi P., et al.* Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Can J Gastroenterol 2003; 17(10):597-603.
 66. *Damborg F., Damborg S.B., Schaffalitzky de Muckadell O.B.* Does intake of gastric acid pump inhibitor affect the evaluation of the Lundh test?. Ugeskr Laeger 2002; 164(35):4070-3.
 67. *De Kamer JH van, Huinink H.T.B., Weyers H.A.* Rapid method for the determination of fat in faces. J Biol Chem 1949; 177:347-55.
 68. *Delhaye M., Arvanitakis M., Verset G., et al.* Longterm clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2(12):1096-106.
 69. *de-Madaria E., Abad-González Á., Aparicio J.R., et al.* Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2(treatment). Gastroenterol Hepatol 2013; 36(6):422-36.
 70. *DiMagno M.J., DiMagno EP.* Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol 2010; 26(5):490-8.
 71. *Dite P., Ruzicka M., Zboril V., et al.* A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. Endoscopy 2003; 35(7):553-8.
 72. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., et al.* Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(8):993-1000.
 73. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., et al.* Optimizing the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. Gut 2006; 55(7):1056-7.
 74. *Dominguez-Munoz JE.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Curr Gastroenterol Rep 2007; 9(2):116-22.
 75. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., et al.* ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(4):484-8.
 76. *Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A., et al.* High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(2):219-28.

77. *Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., et al.* Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(7):1350-4.
78. *Dumonceau J.M., Deviere J., Le Moine O., et al.* Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest Endosc* 1996; 43(6):547-55.
79. *Dutta S.K., Bustin M.P., Russell R.M., et al.* Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. *Ann Intern Med* 1982; 97(4):549-52.
80. *Dutta S.K., Hlasko J.* Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. *Am J Clin Nutr* 1985; 41(3):517-25.
81. *Etemad B., Whitcomb DP.* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120(3):682-707.
82. *Farkas G., Leindler L., Daroczi M., et al.* Prospective randomized comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391(4):338-42.
83. *Fleming M.F., Barry K.L., MacDonald R.* The alcohol use disorders identification test (AUDIT) in a college sample. *Int J Addict* 1991; 26(11):1173-85.
84. *Frulloni L., Castellani C., Bovo P., et al.* Natural history of pancreatitis associated with cystic fibrosis gene mutations. *Dig Liver Dis* 2003; 35(3):179-85.
85. *Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., et al.* Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2010; 42(suppl. 6):381-406.
86. *Gabbriellini A., Pandolfi M., Mutignani M., et al.* Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(4):576-81.
87. *Gouyon B., Levy P., Ruszniewski P., et al.* Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41(6):821-5.
88. *Gullo L., Barbara L., Labo G.* Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 95(4):1063-8.
89. *Gullo L., Ventrucci M., Tomassetti P., et al.* Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999; 44(1):210-3.
90. *Haaber A.B., Rosenfalck A.M., Hansen B., et al.* Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol* 2000; 27(1):21-7.
91. *Halm U., Löser C., Löhr M., et al.* A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(7):951-7.
92. *Hayakawa V., Kondo V., Shibata V., et al.* Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci* 1989; 34(1):33-8.
93. *Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., et al.* Chronic Pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol* 2012; 50(11):1176-224.
94. *Iglesias-Garcia J., Domínguez-Muñoz J.E., Castiñeira-Alvarino M., et al.* Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2013; 45(10):781-8.
95. *Izbicki J.R., Bloechle C., Knoefel W., et al.* Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study. *Chirurg* 1997; 68(4):369-77.
96. *Izbicki J.R., Bloechle C., Broering D.P., et al.* Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 228(6):771-9.
97. *James O., Agnew J.E., Bouchier IA.* Chronic pancreatitis in England: a changing picture? *Br Med J* 1974; 2(5909):34-8.
98. *Jupp J., Fine D., Johnson PD.* The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(3):219-31.
99. *Kahl S., Zimmermann S., Genz I., et al.* Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11):2448-53.
100. *Kalb B., Martin D.R., Sarmiento J.M., et al.* Paraduodenal pancreatitis: clinical performance of MR imaging in distinguishing from carcinoma. *Radiology* 2013; 269(2):475-81.
101. *Kalra M.K., Maher M.M., Sahani D.V., et al.* Current status of imaging in pancreatic diseases. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26(5):661-75.
102. *Kamisawa V., Tu Y., Egawa N., et al.* The incidence of pancreatic and extrapancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(77):1579-81.
103. *Kamisawa V., Anjiki H., Takuma K., et al.* The natural course of autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(91-92):866-70.
104. *Kim D.H., Pickhardt PJ.* Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007; 87(6):1341-58.
105. *Kimney V.P., Punjabi G., Freeman M.* Technology insight: applications of MRI for the evaluation of benign disease of the pancreas. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4(3):148-59.
106. *Klempa I., Spatny M., Menzel J., et al.* Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation. *Chirurg* 1995; 66(4):350-9.
107. *Krishnamurthy D.M., Rabiee A., Jagannath S.B., et al.* Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5(3):507-20.
108. *Kucheryavyy YuA., Tibilova Z.F., Andreev D.N., et al.* The role of SPINK1 gene mutation in chronic pancreatitis development and progression. *Eur J Med* 2013; 1:37-47.
109. *Lankisch P.G., Seidensticker F., Lohr-Happe A., et al.* The course of pain is the same in alcohol and nonalcohol induced chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995; 10(4):338-41.
110. *Lankisch PG.* Diagnosis of chronic pancreatitis. *Lancet* 1998; 351(9102):599-600.
111. *Lankisch PG.* Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2001; Vol. 1(1):3-14.
112. *Lieb J.G., 2nd, Forsmark PE.* Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(7):706-19.
113. *Lindkvist B., Domínguez-Muñoz J.E., Luaces-Regueira M., et al.* Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12(4):305-10.
114. *Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G., et al.* Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. *International Pancreatitis Study Group. Am J Gastroenterol* 1994; 89(9):1467-71.
115. *Lü W.P., Shi Q., Zhang W.Z., et al.* A meta-analysis of the long-term effects of chronic pancreatitis surgical treatments: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreaticoduodenectomy. *Chin Med J(Engl)* 2013; 126(1):147-53.
116. *Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Mullhaupt B., et al.* Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005; 54(4):510-4.
117. *Malka D., Hammel P., Maire F., et al.* Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51(6):849-52.
118. *Mancilla A.C., Madrid S.A.M., Hurtado HC., et al.* Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *Rev Med Chil* 2008; 136(8):976-80.
119. *Matsumoto J., Traverso LW.* Exocrine function

- following the whipple operation as assessed by stool elastase. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(9):1225-9.
120. *Mayfield D., McLeod G., Hall P.* The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry* 1974; 131(10):1121-3.
 121. *Moran P.E., Sosa E.G., Martinez S.M., et al.* Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(5):867-71.
 122. *Morris-Stiff G., Webster P., Frost B., et al.* Endoscopic ultrasound reliably identifies chronic pancreatitis when other imaging modalities have been non-diagnostic. *JOP* 2009; 10(3):280-3.
 123. *Mortele K.J., Rocha V.C., Streeter J.L., et al.* Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics* 2006; 26(3):715-31.
 124. *Nakamura Y., Kobayashi Y., Ishikawa A., et al.* Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. *J Gastroenterol* 2004; 39(9):879-87.
 125. *Nealon W.H., Walser E.* Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237(5):614-20; discussion 620-2.
 126. *Ohmuraya M., Yamamura K.* Roles of serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) in pancreatic diseases. *Exp Anim* 2011; 60(5):433-44.
 127. *Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Takaoka M.* Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol* 2013; 48(3):303-14.
 128. *Olesen S.S., Bouwense S.A., Wilder-Smith O.H.* Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2011; 141(2):536-43.
 129. *Olson D.E., Rhee M.K., Herrick K., et al.* Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care* 2010; 33(10):2184-9.
 130. Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005). *Chin J Dig Dis* 2005; 6(4):198-201.
 131. *Patton R., Hilton C., Crawford M.J., et al.* The Paddington Alcohol Test: a short report. *Alcohol Alcohol* 2004; 39(3):266-8.
 132. *Ponchon V., Bory R.M., Hedelius F., et al.* Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc* 1995; 42(5):452-6.
 133. *Pozsar J., Sahin P., Laszlo F., et al.* Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(2):118-23.
 134. *Raman S.P., Salaria S.N., Hruban R.H., Fishman E.K.* Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201(1):29-39.
 135. *Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., et al.* A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13:133-9.
 136. *Rothenbacher D., Low M., Hardt P.D., et al.* Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(6):697-704.
 137. *Rustemović N., Krznarić Z., Bender D.V., et al.* Croatian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Lijec Vjesn* 2012; 134(5-6):141-7.
 138. *Sakorafas G.H., Sarr M.G.* Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2003; 35(7):482-5.
 139. *Sander-Struckmeier S., Beckmann K., Janssen-van Solingen G., Pollack P.* Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (CREON®) in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas* 2013; 42(6):983-9.
 140. *Scolapio J.S., Malhi-Chowla N., Ukleja A.* Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(3):695-707.
 141. *Sharer N., Schwarz M., Malone G., et al.* Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339(10):645-52.
 142. *Shimizu K., Shiratori K.* Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2010; 99(1):36-40.
 143. *Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L., et al.* International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3):352-8.
 144. *Singh S., Midha S., Singh N., et al.* Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3):353-9.
 145. *Sommer H., Kasper H.* Effect of long-term administration of dietary fiber on the exocrine pancreas in the rat. *Hepatogastroenterology* 1984; 31(4):176-9.
 146. *Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J.* Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(1):45-63.
 147. *Spitaels J.M.* Psychotropic drugs in the treatment of pain in chronic pancreatitis. *S Afr Med J* 1982; 62(22):797-8.
 148. *Tandon R.K., Sato N., Garg P.K., et al.* Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(4):508-18.
 149. *Thuluvath P.J., Imperio D., Nair S., et al.* Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(2):159-65.
 150. *Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R., et al.* Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust* 2010; 193(8):461-7.
 151. *Uden S., Schofield D., Miller P.F., et al.* Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: Biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6:229-40.
 152. *Vijungco J.D., Prinz R.A.* Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003; 27(11):1258-70.
 153. *Waljee A.K., Dimagno M.J., Wu B.U., et al.* Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(3):235-46.
 154. *Warshaw A.L., Banks P.A., Fernandez-Del Castillo P.* AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115(3):765-76.
 155. *Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A., et al.* Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14(2):141-5.
 156. *Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G., et al.* Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(10):2276-86.
 157. *Witt H., Apte M.V., Keim V., et al.* Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132(4):1557-73.
 158. *Yamaguchi K., Chijiwa K., Shimizu S., et al.* Comparison of endoscopic retrograde and magnetic resonance cholangiopancreatography in the surgical diagnosis of pancreatic diseases. *Am J Surg* 1998; 175(3):203-8.
 159. *Yeo P.J., Bastidas J.A., Lynch-Nyhan A., et al.* The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170(5):411-7.
 160. *Yin Z., Sun J., Yin D., Wang J.* Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Arch Surg* 2012; 147(10):961-8.

Семейный случай ахалазии кардии

(Описание собственного наблюдения и обзор литературы)

Ю. В. Евсютина, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Family case of cardiac achalasia (Case presentation and review of the literature)

Yu. V. Yevsyutina, A. S. Trukhmanov, V. T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Представить современные данные о генетической теории развития ахалазии кардии и привести собственное клиническое наблюдение пациентки с вертикальным типом наследования ахалазии.

Основные положения. Ахалазия кардии представляет собой идиопатическое заболевание, причиной развития которого выступают воспаление и дегенерация межмышечных сплетений, приводящие к потере постганглионарных тормозящих нейронов, необходимых для расслабления нижнего пищеводного сфинктера и перистальтических сокращений пищевода. Основными симптомами ахалазии служат: дисфагия, регургитация, боль в грудной клетке и похудание. На настоящий момент рассматриваются три основные этиологические гипотезы в развитии ахалазии кардии — генетическая, инфекционная и аутоиммунная. Одной из наиболее широко обсуждаемых выступает генетическая теория.

Заключение. Приведенный клинический случай иллюстрирует именно генетическую теорию развития ахалазии кардии у матери 81 года и дочери 58 лет. Генетический анализ, который широко проводится в последнее время у пациентов с ахалазией, позволил приблизиться к разгадке этиологии данного заболевания, однако требуются дополнительные исследования в этой области.

Ключевые слова: ахалазия кардии, дисфагия, регургитация, полиморфизм генов, гастростома.

The aim of review. To present modern data on the genetic theory of development of cardiac achalasia and data of original clinical case of the patient with vertical type of achalasia inheritance.

Key points. Cardiac achalasia is idiopathic disease, caused by inflammation and degeneration of myenteric plexus resulting in loss of postganglionic inhibitory neurons, essential for relaxation of the lower esophageal sphincter and peristaltic contractions of the esophagus. Main symptoms of achalasia are: dysphagia, regurgitation, chest pain and weight loss. Nowadays there are three main etiological hypotheses in cardiac achalasia development — genetic, infectious and autoimmune. Genetic theory is one of most widely discussed concepts.

Conclusion. Presented clinical case illustrates genetic theory of cardiac achalasia development in 81 year-old mother and 58 year-old daughter. Genetic analysis which is broadly applied for patients with achalasia, has allowed to come around to disease etiology, anyhow additional investigations in this area are necessary.

Key words: cardiac achalasia, dysphagia, regurgitation, genetic polymorphism, gastric fistula.

Евсютина Юлия Викторовна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: uselina@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Yevsyutina Yulia V — post-graduate student of chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: uselina@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Ахалазия кардии представляет собой первичное двигательное заболевание пищевода, при котором происходит поражение ауэрбахова межмышечного сплетения [14]. Ахалазия кардии считается редким заболеванием, его распространенность составляет 10 случаев на 100 000 населения [4, 5, 17]. У взрослых заболевание чаще всего диагностируют в возрастной группе от 25 до 60 лет [2]. Первый случай ахалазии кардии был описан в 1674 г. английским врачом Thomas Williams [3, 22], но ее этиология по сей день остается неизвестной [1]. В качестве одной из возможных теорий развития заболевания выступает генетическая. Мы представляем семейный случай длительно не диагностированной ахалазии кардии у матери и дочери.

В марте 2013 г. в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова поступила пациентка А. 58 лет с жалобами на: затрудненное прохождение пищи по пищеводу (твердой и жидкой), боли в грудной клетке при проглатывании, срыгивание съеденным, ночной кашель.

Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной с 23 лет, когда впервые отметила нарушения прохождения твердой и жидкой пищи по пищеводу, которые беспокоили примерно 1 раз в 2 месяца. Так продолжалось вплоть до 31 года, когда приступы дисфагии участились и стали возникать 1–2 раза в неделю. При рентгенологическом исследовании с контрастированием выявлены сужение кардиальной части пищевода до 1,5 см, супрастенотическое расширение пищевода до 4 см, замедление эвакуации бариевой взвеси из пищевода и отсутствие газового пузыря желудка. Поставлен диагноз – ахалазия кардии. От предложенного лечения пациентка отказалась и до 2003 г. самочувствие оставалось удовлетво-

рительным, пока вновь не появились жалобы на давящие боли за грудиной, возникающие во время еды, срыгивания и ночной кашель. С 2012 г. прохождение твердой и жидкой пищи по пищеводу стало затруднительным при каждом приеме: отмечалось нарушение прохождения первого глотка, тогда как последующие проходили свободно (табл. 1).

При поступлении в клинику общее состояние относительно удовлетворительное. ИМТ – 30,4 кг/м² (ожирение 1-й степени). Кожный покров и видимые слизистые – физиологической окраски. Над легкими дыхание жесткое, побочные дыхательные шумы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Число сердечных сокращений 70 в минуту. АД 130 и 70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края правой реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В ходе обследования выявлено следующее. В общем анализе крови: гемоглобин 138 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}$, лейкоциты $4,5 \times 10^9$, тромбоциты $269,2 \times 10^9$, СОЭ 5 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 8,0 г/дл, альбумин 4,2 г/дл, креатинин 1,0 мг/дл. Общий анализ мочи – все показатели в норме. По данным *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС): пищевод расширен до 4 см, в нем видна пенящаяся слизь, слизистая гиперемирована в нижней трети с серовато-жемчужным оттенком. Кардия смыкается. В желудке умеренное количество желчи, складки слизистой высокие, продольно-извитые. Слизистая желудка истончена и гиперемирована в антральном отделе. При приеме бариевой взвеси во время рентгенологического исследования акт глотания не нарушен, натошак определяется уровень жидкости в проекции Th8. Пищевод шириной до 4 см, выходной

Таблица 1

Жалобы пациентки А., 58 лет, до лечения (модифицированная шкала Eckardt)

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Нарушение прохождения твердой пищи	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Нарушение прохождения жидкой пищи	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Активная регургитация	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Пассивная регургитация	Никогда	Периодически	1 раз в день	После каждого приема
Боль в грудной клетке спастического характера	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием
Боль в грудной клетке жгучего характера	Никогда	Периодически	1 раз в день	После каждого приема
Потеря массы тела, кг	Нет	<5	5–10	>10
Ночной кашель	Никогда	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Каждую ночь
Ночная одышка	Никогда	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Каждую ночь
Икота	Никогда	1 раз в месяц	1 раз в неделю	1 раз в день

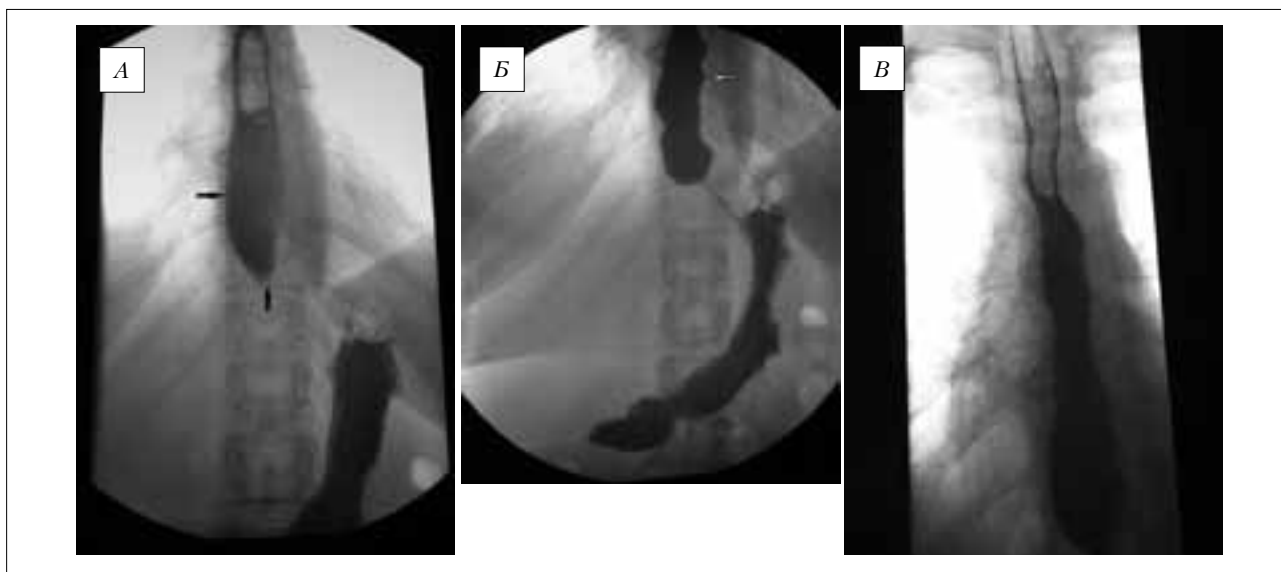


Рис. 1. Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием: *A* – тело пищевода расширено до 4 см (стрелка), кардиальный отдел сужен до 0,8 см (стрелка); *Б* – определяются третичные сокращения стенки (стрелка); *В* – через 20 мин после начала исследования в пищеводе обнаруживается $\frac{2}{3}$ контрастного вещества

отдел до 0,8 см (рис. 1*A*). Отмечаются третичные сокращения его стенки (рис. 1*Б*). Пищевод периодически опорожняется мелкими порциями, через 20 мин от начала исследования в нем определяется $\frac{2}{3}$ контрастного вещества (рис. 1*В*).

По данным манометрии высокого разрешения (high resolution manometry – HRM), обращало на себя внимание повышение давления покоя – resting pressure *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) до 37 мм рт. ст., увеличение суммарного давления расслабления (integrated relaxation pressure – IRP4) до 20 мм рт. ст., отсутствие нормальных перистальтических сокращений пищевода в ответ на влажные глотки (рис. 2).

В клинике на первом этапе лечения был проведен курс терапии спазмолитическими и антацидными препаратами. На втором этапе, учитывая II тип ахалазии кардии, проведены 3 сеанса пневмокардиодилатации с использованием баллона диаметром 3,5 см. Создавалось давление 140–230 мм рт. ст. Время процедуры (60 с) пациентка перенесла удовлетворительно, осложнений не наблюдалось. После кардиодилатации самочувствие больной улучшилось: исчезла дисфагия при приеме твердой и жидкой пищи, отсутствовали пассивная и активная регургитация и боль в грудной клетке, уменьшились приступы ночного кашля до 1 раза в неделю.

Через 2 мес после проведенного лечения вновь оценены предъявляемые жалобы (табл. 2) – сумма баллов с 14 снизилась до 3, что говорит об эффективности проведенной терапии.

Мать пациентки, которой на данный момент 81 год, также страдает ахалазией кардии. В детстве ей был установлен диагноз – врожденное

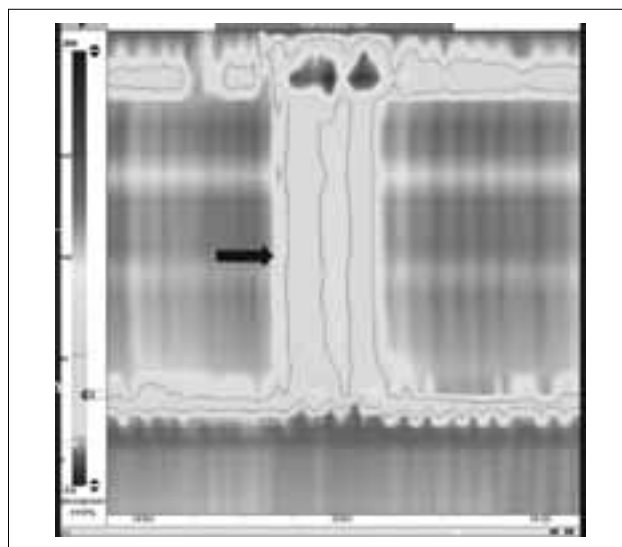


Рис. 2. При HRM-манометрии выявлен II тип ахалазии кардии по Чикагской классификации: давление покоя НПС 37 мм рт. ст., суммарное давление расслабления (IRP4) 20 мм рт. ст., отсутствие нормальных перистальтических сокращений пищевода в ответ на влажные глотки (стрелка)

удлинение пищевода. С 25 лет стала отмечать дисфагию при приеме твердой пищи, возникавшую очень редко, примерно 1–2 раза в месяц, поэтому за медицинской помощью не обращалась. В 55 лет появились боли в грудной клетке при проглатывании пищи. С 78 лет отметила значительную перемену самочувствия: ухудшилось прохождение твердой пищи по пищеводу, которое стало беспокоить при каждом ее приеме, присоединилась рвота только что съеденным. Проведено рентгенологическое исследование, по результатам которо-

Таблица 2

Жалобы пациентки А., 58 лет, через 2 мес после лечения (модифицированная шкала Eckardt)

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Нарушение прохождения твердой пищи	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Нарушение прохождения жидкой пищи	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Активная регургитация	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Пассивная регургитация	Никогда	Периодически	1 раз в день	После каждого приема
Боль в грудной клетке спастического характера	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием
Боль в грудной клетке жгучего характера	Никогда	Периодически	1 раз в день	После каждого приема
Потеря массы тела, кг	Нет	<5	5–10	>10
Ночной кашель	Никогда	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Каждую ночь
Ночная одышка	Никогда	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Каждую ночь
Икота	Никогда	1 раз в месяц	1 раз в неделю	1 раз в день

Таблица 3

Жалобы пациентки П., 79 лет (модифицированная шкала Eckardt)

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Нарушение прохождения твердой пищи	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Нарушение прохождения жидкой пищи	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Активная регургитация	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием пищи
Пассивная регургитация	Никогда	Периодически	1 раз в день	После каждого приема
Боль в грудной клетке спастического характера	Никогда	Периодически	1 раз в день	Каждый прием
Боль в грудной клетке жгучего характера	Никогда	Периодически	1 раз в день	После каждого приема
Потеря массы тела, кг	Нет	<5	5–10	>10
Ночной кашель	Никогда	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Каждую ночь
Ночная одышка	Никогда	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Каждую ночь
Икота	Никогда	1 раз в месяц	1 раз в неделю	1 раз в день

го выявлены выраженное расширение пищевода в нижней трети до 10 см, грубая деформация с множественными перегибами в виде «каскада» и поставлен диагноз ахалазии кардии.

Однако пациентке не было предложено лечение, ее самочувствие продолжало прогрессивно ухудшаться, к вышеперечисленным жалобам присоединилась дисфагия при проглатывании жидкой пищи, похудела за 1 год на 15 кг (табл. 3). В 2011 г. она была экстренно госпитализирована в хирургический стационар, где проведено обследование и по данным ЭГДС выявлены сужение нижней трети пищевода до 1/3 просвета, атрофический гастрит с геморрагическим компонентом. При рентгенологическом исследовании обнаружены значительное расширение пищевода до 11 см, грубая деформация с множественными перегибами в виде «каскада» (рис. 3).

В том же году было проведено оперативное лечение – установлен стент через сужение пище-

вода в желудок, однако оно оказалось неэффективным и в послеоперационном периоде сохранялись рвота только что съеденной пищей и нарушение прохождения жидкой пищи по пищеводу. Спустя неделю была установлена гастростома, питание через которую продолжается по настоящий момент.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует вертикальный тип наследования ахалазии кардии (рис. 4). При расспросе также выяснилось, что и бабушка нашей пациентки при жизни в течение 20 лет страдала дисфагией при прохождении твердой и жидкой пищи по пищеводу (умерла в возрасте 60 лет от инсульта и каких либо исследований пищевода ей не проводилось).

Обращает внимание, что заболевание манифестировало дисфагией как у матери, так и у дочери в достаточно молодом возрасте (23–25 лет), однако эпизоды дисфагии были редкими и полная клиническая картина (нарушение прохождения

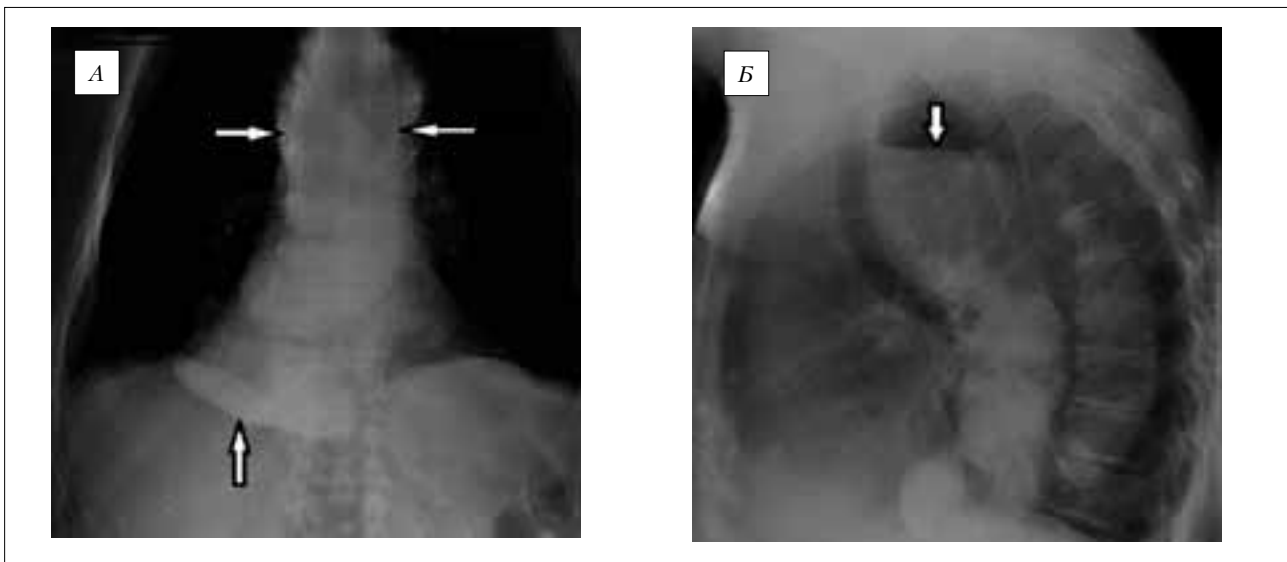


Рис. 3. Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием:

А — значительное расширение тела пищевода до 11 см, грубая деформация с множественными перегибами в виде «каскада» (стрелка); Б — боковая проекция: выраженное расширение и деформация пищевода, уровень жидкости в просвете (стрелка)

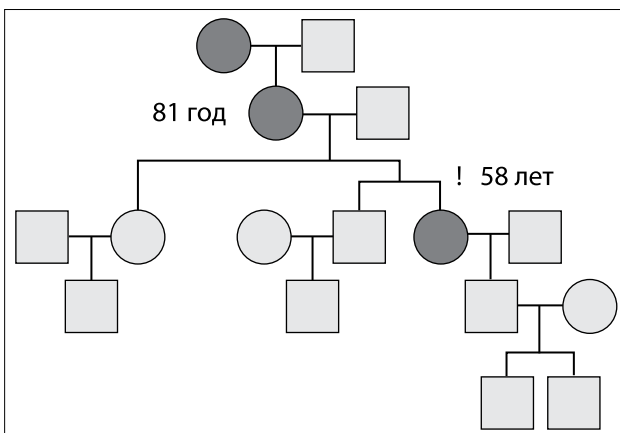


Рис. 4. Вертикальное наследование ахалазии кардии — у бабушки, дочери (81 год) и внучки (58 лет)

твердой и жидкой пищи по пищеводу, пассивная и активная регургитация, боль в грудной клетке) развернулась лишь через много лет. Также необходимо отметить, что у обеих пациенток был ночной кашель, а у матери и ночная одышка, что говорит о декомпенсации ахалазии кардии и служит абсолютным показанием к проведению терапии.

Представляет большой интерес способ лечения ахалазии кардии у матери пациентки, а именно установление стента через сужение пищевода в желудок, что обычно применяют как паллиативный метод при опухолях пищевода. Этим объясняется и неблагоприятно протекавший послеоперационный период с сохранением дисфагии и рвоты, так как функционирующий НПС не дает раскрыться установленному стенту. Учитывая длительно текущее течение заболевания и грубую

деформацию пищевода, пациентке с целью обеспечения питания установлена гастростома, с которой она продолжает жить по настоящее время. Это хирургическое вмешательство сильно ограничивает социальную жизнь больной и приводит к постоянной воспалению кожи вокруг гастростомы.

Говоря о генетической теории, прежде всего необходимо упомянуть о генетических синдромах, которые встречаются в педиатрической практике и сопровождаются формированием ахалазии кардии. У детей самой частой причиной последней является мутация гена ALADIN 12q13, что в приводит к развитию аутосомно-рецессивного заболевания, так называемого синдрома Allgrove, или синдрома AAA, характеризующегося развитием ахалазии, алакримии и болезни Аддисона [18].

Риск ахалазии повышен и у детей с болезнью Дауна. Примерно 75% детей с трисомией 21 имеют заболевания желудочно-кишечного тракта и у 2% развивается ахалазия [10]. Риск ахалазии у детей с синдромом Дауна выше в 200 раз, чем в общей популяции [23]. Помимо синдрома Дауна ахалазия кардии достоверно чаще встречается при синдроме Пьера Робина.

Во взрослой популяции немаловажную роль в развитии ахалазии кардии играет полиморфизм некоторых генов. Доказательством этому служит теория о полиморфизме гена IL23R, локализованного в хромосоме 1р31. Это находит подтверждение в исследовании, проведенном в Испании, в котором изучался полиморфизм гена IL23R Arg381 Gln у 262 пациентов с ахалазией и 802 здоровых людей. Результаты показали, что у мужчин моложе 40 лет, страдающих ахалазией кардии, достоверно чаще встречается полиморфизм данного гена, что позволяет сделать вывод о важной

роли IL23R как предрасполагающего фактора в развитии идиопатической ахалазии [7]. В той же испанской популяции с развитием идиопатической ахалазии ассоциирован гаплотип GCC промотора IL10 [11].

Найдена также ассоциация между ахалазией кардии и специфическим HLA-генотипом. Исследование, проведенное в 2002 г., в котором изучался уровень циркулирующих аутоантител с HLA DQA1 и DQB1 аллелями у пациентов с ахалазией и здоровых лиц, показало, что у всех женщин и 66,7% мужчин с идиопатической ахалазией и DQA1*0103- и DQB1*0603-аллелями выявлены аутоантитела к межмышечным сплетениям [15].

Заслуживает внимания теория о полиморфизме *NO-синтазы* (NOS), которая представляет фермент, катализирующий образование оксида азота из аргинина, кислорода и NADPH. Существуют три различных типа NOS – нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS). Ответственные за них гены локализуются в хромосомах: 12q24.2, 17q11.2-q12 и 7q36. В ряде работ показан полиморфизм всех трех генов у пациентов с ахалазией. При этом чаще всего выявлялся полиморфизм iNOS22*A/Ab и eNOS*4a4a [9, 21].

Кроме оксида азота, вторым нейротрансмиттером тормозящих нейронов является вазоактивный интестинальный пептид. Одним из его рецепторов служит рецептор 1, который принадлежит к семейству секретинных и экспрессируется различными иммунными клетками, такими как Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки [12]. Полиморфизм этого гена (VIPR1) также может играть роль в развитии идиопатической

ахалазии. VIPR₁-ген локализуется в хромосоме 3p22, и в ходе некоторых исследований были показаны пять его простых нуклеотидных полиморфизмов – rs421558 Intron-1, rs437876 Intron-4, rs417387 Intron-6, rs896 и rs9677 (3'UTR) [12, 13].

Ген, ответственный за синтез *протеин тирозинфосфатазы нерциторного типа 22* (PTPN₂₂), локализуется в хромосоме 1p13.м3-p13 и ассоциирован с развитием аутоиммунных заболеваний [6]. Одной из кодируемой им фосфатаз является специфическая лимфоидная фосфатаза (Lyp), которая представляет собой внутриклеточную тирозиновую фосфатазу, являющуюся важнейшим регулятором Т-клеточной активации [8]. Полиморфизм гена PTPN₂₂ C18₅8T – когда происходит замена кодона 620 Arg (R) на Trp (W), вследствие чего вместо Lyp-R620 образуется Lyp-W620 – приводит к повышению активности Т-лимфоцитов), что является фактором риска развития аутоиммунных заболеваний [19, 20]. Исследование, проведенное в Испании, показало, что вышеописанный полиморфизм повышает риск ахалазии в испанской популяции [16].

Заключение

Приведенный клинический случай иллюстрирует именно генетическую теорию развития ахалазии кардии. Генетический анализ, который широко проводится в последнее время у пациентов с ахалазией, позволил приблизиться к разгадке этиологии данного заболевания, однако требуются дополнительные исследования в этой области.

Список литературы

1. *Василенко В.Х., Суворова Т.А., Гребенев А.Л.* Ахалазия кардии, - М.: Медицина. 1976, - 280 с.
1. *Vasilenko V.H., Suvorova T.A., Grebenev A.L.* Cardiac achalasia, - М.: Medicine. 1976, - 280 p.
2. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание/ Под ред. *В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной.* - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 480 с.
2. Gastroenterology. National manual: brief edition / ed. *V.T. Ivashkin, T.L. Lapina.* - М.: GEOTAR-Media, 2011. - 480 p.
3. *Гребенев А.Л.* Ахалазия кардии (Клиника, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1969.
3. *Гребенев А.Л.* Cardiac achalasia (Clinic, diagnostics, treatment): PhD degree thesis. - М., 1969.
4. *Гребенев А.Л.* Клиническое значение исследования двигательной функции пищевода: Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1964.
4. *Гребенев А.Л.* Clinical value of esophageal motor function investigation: MD degree thesis. - М., 1964.
5. *Трухманов А.С.* Тактика комплексного лечения ахалазии кардии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1995.
5. *Trukhmanov A.S.* Approach to complex treatment of cardiac achalasia: Author's abstract. MD degree thesis. - М., 1995.
6. *De León A.R., de la Serna J.P., Santiago J.L., et al.* Association between idiopathic achalasia and IL23R gene. *Neurogastroenterol Motil.* 2010 Jul; 22 (7):734-8.
7. *Emami M.H., Raisi M., Amini J., Daghighzadeh H.* Achalasia and thyroid disease. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 28; 13(4):594-9.
8. *Jawaheer D., Seldin M.F., Amos C.I., et al.* Screening the genome for rheumatoid arthritis susceptibility genes: a replication study and combined analysis of 512 multicase families. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:906-16.
9. *Mearin F., García-González M.A., Strunk M., et al.* Association between achalasia and nitric oxide synthase gene polymorphisms. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:1979-84.
10. *Moore S.W.* Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int.* 2008; 24:873-83.
11. *Núñez C., García-González M.A., Santiago J.L., et al.* Association of IL10 promoter polymorphisms with idiopathic achalasia. *Hum Immunol.* 2011 Sep; 72(9):749-52.
12. *Paladini F., Cocco E., Cauli A., et al.* A functional polymorphism of the vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene correlates with the presence of HLA-B*2705 in Sardinia. *Genes Immun.* 2008; 9:659-67.
13. *Paladini F., Cocco E., Cascino I., et al.* Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21:597-602.
14. *Park W., Vaezi M.F.* Etiology and pathogenesis of

- achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1404-14.
15. *Ruiz-de-León A., Mendoza J., Sevilla-Mantilla C., et al.* Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci*. 2002; 47:15-9.
 16. *Santiago J.L., Martínez A., Benito MS., et al.* Gender-specific association of the PTPN22 C1858T polymorphism with achalasia. *Hum Immunol*. 2007; 68:867-70.
 17. *Spechler S.J.* Clinical manifestation and diagnosis of achalasia. Vol. 33. In: *Wellesley R.*, editor. *UpToDate in Gastroenterology and Hepatology*, UpToDate Inc. Last assessed Nov; 2008.
 18. *Tullio-Pelet A., Salomon R., Hadj-Rabia S., et al.* Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nat Genet*. 2000; 26:332-5.
 19. *Uday C Ghoshal, Sunil B Daschakraborty, Renu Singh.* Pathogenesis of achalasia cardia. *World J Gastroenterol*. 2012 June 28; 18 (24):3050-7.
 20. *Van Oene M., Wintle R.F., Liu X., et al.* Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not Crohn's disease, in Canadian populations. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:1993-8.
 21. *Vigo A.G., Martínez A., de la Concha E.G., et al.* Suggested association of NOS2A polymorphism in idiopathic achalasia: no evidence in a large case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:1326-7.
 22. *Williams T.* *Pharmaceutice ratioalis sive diatribe de medicamentarum operationibus in humano corpore.* London: Hagia Comitibus 1674.
 23. *Zarate N., Mearin F., Gil-Vernet J.M., et al.* Achalasia and Down's syndrome: coincidental association or something else? *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:1674-7.

ОПЕЧАТКА

В № 2 «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» на странице 53 следует читать: «СJSC «BIOCAD», Russia».